

**FBA 0417 – Nutrição Humana**

# **Nutrição e Doença Cardiovascular**

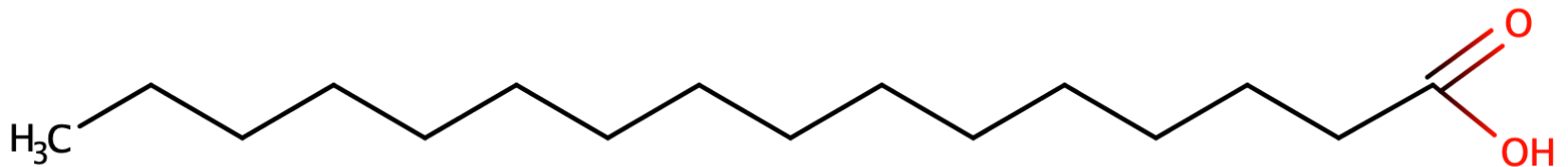
Jarlei Fiamoncini

# Estrutura da Aula

- Ácidos graxos em alimentos
- Perspectiva histórica da compreensão da relação entre dieta e doenças cardiovasculares
- Lipoproteínas e transporte de lipídios no plasma
- Aterosclerose
- AG polinsaturados n-3 e AG saturados x doenças cardiovasculares
- Variabilidade das respostas a componentes da dieta na prevenção de DCV

# Ácidos Graxos Saturados

- ✓ Não apresentam duplas ligações.
- ✓ Apresentam pontos de fusão mais elevados que os AG insaturados
- ✓ Produzidos por todos os organismos.
  
- ✓ O ácido palmítico é o produto direto da AG sintase.



# Ácidos Graxos Polinsaturados

## Ácidos graxos poliinsaturados (AGPI)

Sintetizados por algas unicelulares, plantas, microorganismos e alguns animais como certas espécies de crustáceos (krill), nematoides (*C. elegans*) e artrópodes (*B. argentifolii*).



Para sintetizar AGPI, um organismo deve possuir dessaturases que atuem nos carbonos próximos ao terminal metila ( $\Delta 12$  e  $\Delta 15$ ).

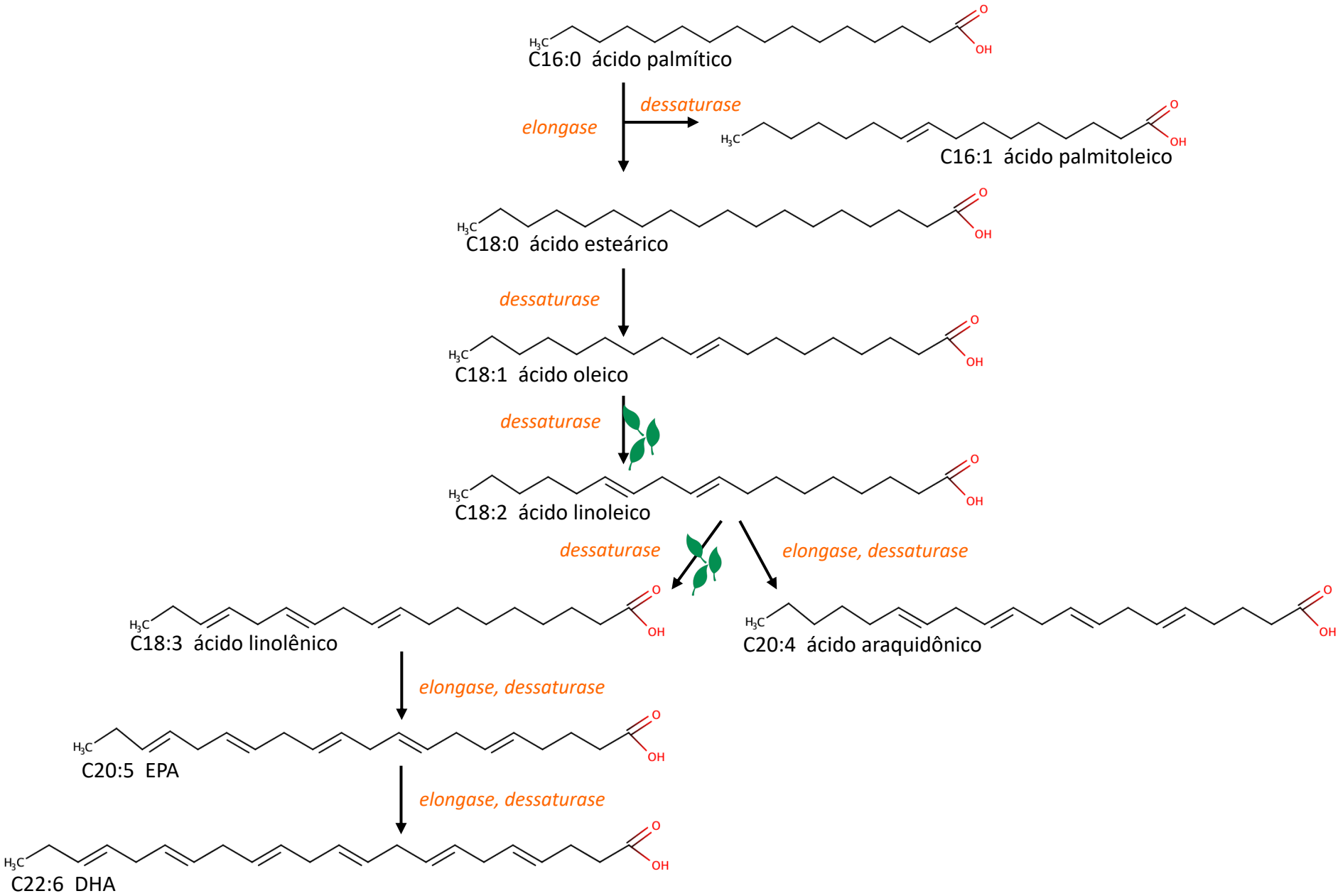
Os vertebrados possuem apenas  $\Delta 9$  dessaturases e enzimas que inserem duplas ligações mais próximas do grupo carboxila

**AGPI de cadeia longa (C18)** - presentes em altas concentrações em óleos vegetais como linhaça, soja, girassol, etc. Plantas normalmente não produzem AGPI de cadeia muito longa

**AGPI de cadeia muito longa (C20 – C22)** – presentes em altas concentrações no óleo de peixes de águas frias. Acumulam-se em organismos no topo da cadeia alimentar como atum, salmão, arenque, focas, etc.



# Síntese de ácidos graxos



# Ácidos Graxos nos Alimentos

- ✓ O ácido esteárico (C18:0) é mais abundantes em carnes de aves e mamíferos
- ✓ O ácido palmítico (C16:0) é amplamente distribuído, encontrado especialmente no óleo de palma
- ✓ AG saturados de cadeia média C12:0 – C14 são abundantes em óleo de côco e palma
- ✓ AG saturados de cadeia curta e média C4:0 – C6:0 são abundantes em produtos lácteos
- ✓ AGPI de cadeia muito longa (n-3) EPA e DHA (C20:5n3, C22:6n3) - abundantes em peixes de águas frias

Fat and FA content (saturated, monounsaturated and polyunsaturated) in different foods in g%

Fat and FA	Oils					Dairy products				Meat and fish					
	Coconut oil <sup>a</sup>	Palm oil <sup>a</sup>	Fish oil (cod liver) <sup>a</sup>	Olive oil <sup>a</sup>	Sunflower oil (high LA, >65%) <sup>a</sup>	Butter <sup>a</sup>	Cheese, parmesan <sup>a</sup>	Milk, cow <sup>a</sup>	Milk, sheep <sup>a</sup>	Beef, tenderloin, raw <sup>a</sup>	Beef, sirloin, steak, raw <sup>b</sup>	Chicken (white meat) <sup>b</sup>	Game meat, antelope, raw <sup>a</sup>	Game meat, moose, raw <sup>a</sup>	Fatty fish (salmon, Australian) <sup>c</sup>
Fat content	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	81.11	25.83	3.25	7.00	21.83	11.13	1.60	2.03	0.74	11.10
SFA	86.50	49.30	22.61	13.80	10.30	61.92	63.53	57.23	65.76	41.04	40.35	23.13	36.45	29.73	28.03
12:0	44.60	0.10	NA	0.00	0.00	2.79	3.38	2.37	3.41	0.18	0.22	0.00	0.00	NA	NA
14:0	16.80	1.00	3.57	0.00	0.00	10.01	11.27	9.14	9.43	3.07	3.16	0.63	0.99	0.00	0.80
16:0	8.20	43.50	10.63	11.30	5.90	26.17	26.97	25.51	23.17	23.96	24.29	16.25	16.75	12.16	19.02
18:0	2.80	4.30	2.80	2.00	4.50	12.06	8.91	11.23	12.84	12.69	12.36	6.25	18.23	17.57	6.10
MUFA	5.80	37.00	46.71	73.00	19.50	28.13	29.09	24.98	24.63	42.42	42.81	30.00	23.65	20.27	25.80
18:1 $\omega$ 9	5.80	36.60	NA	71.30	19.50	25.03	25.77	24.98	22.26	37.29	37.80	25.00	23.65	18.92	16.70
PUFA	1.80	9.30	22.54	10.50	65.70	3.69	2.20	6.00	0.31	3.99	3.80	25.00	21.67	32.43	40.00
LA	1.80	9.10	0.94	9.80	65.70	2.25	1.05	3.69	2.59	2.57	2.44	15.00	12.32	18.92	2.90
AA	0.00	0.00	0.94	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04	0.02	NA	0.12	0.07	5.10
ALA	0.00	0.20	0.94	0.80	0.00	1.45	1.15	2.31	1.81	1.15	1.19	0.63	3.45	4.05	0.80
EPA	0.00	0.00	6.90	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	NA	NA	0.00	0.00	NA	NA	6.60
DHA	0.00	0.00	10.97	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	NA	NA	0.00	1.25	NA	NA	24.60

Abbreviations: AA, arachidonic acid; ALA, alpha-linolenic acid; DHA, docosahexaenoic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; LA, linoleic acid; MUFA, monounsaturated fatty acids; NA, not available; PUFA, polyunsaturated fatty acids; SFA, saturated fatty acids.

# Doenças Cardiovasculares

- Doenças cardiovasculares são responsáveis por 1/3 das mortes!
- Aterosclerose é um fator comum a várias doenças cardiovasculares.
- Inúmeros mecanismos envolvidos na etiologia da aterosclerose – inflamação, estresse oxidativo, desequilíbrio no metabolismo de lipídios.
- Influenciadas por fatores genéticos e pelo estilo de vida/ ambiente (dieta e atividade física).

# O colesterol está envolvido com a aterosclerose

## Über den Gehalt normaler und atheromatöser Aorten an Cholesterin und Cholesterinestern.

Von

A. Windaus.

(Aus der medizinischen Abteilung des chemischen Laboratoriums Freiburg i. B.)

(Der Redaktion zugegangen am 8. Juni 1910.)

### Versuch II.

Normale Aorta von 31 g. Der Ätherextrakt wog nur 0,49 g. Die Bestimmung ergab 0,032 g freies und 0,010 g gebundenes Cholesterin. Die Aorta enthielt also **0,103** % freies und **0,032** % gebundenes Cholesterin.

Wenn man bedenkt, daß der Wert für das gebundene Cholesterin nach der Digitoninmethode ein wenig zu hoch gefunden wird,<sup>2)</sup> ergibt sich mit Sicherheit, daß die normalen Aorten höchstens sehr geringe Mengen Cholesterinester enthalten.

### Versuch III.

Atheromatöse Aorta von 78 g. Der Ätherextrakt wog 3,27 g. Die Bestimmung ergab 0,578 g freies und 0,821 g gebundenes Cholesterin. Dies entspricht **0,741** % freiem und **1,053** % gebundenem Cholesterin.

Der Gehalt an freiem Cholesterin ist also **7mal**, der Gehalt an gebundenem Cholesterin **26mal größer** als in den normalen Aorten. Der Ätherextrakt enthält etwa **17,7** % freies Cholesterin und **42,3** % Cholesterinester (als Cholesteryloleat berechnet). Übrigens gelang es ohne Schwierigkeit, aus dem Ätherextrakt die Cholesterinester selbst zu isolieren.<sup>3)</sup>

Adolf Otto Reinhold Windaus



*Em amostras de aorta com lesões ateroscleróticas, o conteúdo de colesterol livre é 7 x maior e o de colesterol esterificado 26 x maior que em aortas "normais".*

# Os ácidos graxos saturados estão associados com a dislipidemia

THE LANCET]

## ORIGINAL ARTICLES

[Nov. 16, 1957

### PREDICTION OF SERUM-CHOLESTEROL RESPONSES OF MAN TO CHANGES IN FATS IN THE DIET\*

ANCEL KEYS

M.A., Ph.D. California, Ph.D. Cantab.

JOSEPH T. ANDERSON

Ph.D. Rochester

FRANCISCO GRANDE

M.D. Madrid

*From the Laboratory of Physiological Hygiene of the University of Minnesota, Minneapolis, and Hastings State Hospital, Minnesota*

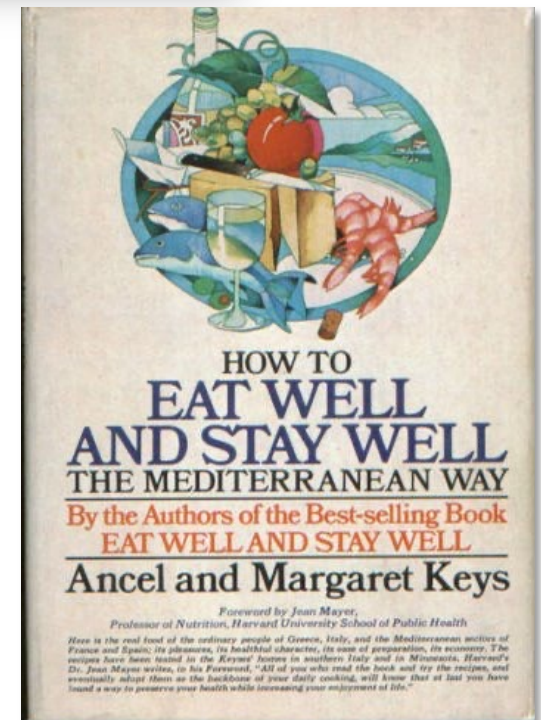
from three experiments in Shime, Japan, on Japanese coalminers (Keys et al. 1957b).

We report here the serum-cholesterol responses to different amounts of dietary glycerides of saturated (S), monoethenoid (M), and polyethenoid (P) fatty acids producing 9-44% of calories derived from fats. Besides normal "house diets" and low-fat diets, the experiments involved commercial grades of butter-fat, olive oil, cotton-seed oil, corn oil, sunflower-seed oil, hydrogenated coconut oil ('Hydrol'), sardine oil, safflower oil, several varieties of margarine, and the mixed fats of ordinary American diets.

#### Diets

Our aim was to obtain information about the effects of the fatty acids in the presence of ordinary foods in mixed

These experiments and their analysis offer no support for the suggestion that a deficiency of essential fatty acids produces the high serum-cholesterol levels characteristic of populations subsisting on luxurious American and Western European diets. **Effective correction of these high serum-cholesterol levels involves a decrease in the most common fats in such diets** and the secondary substitution of fats high in polyethenoid fatty acids.







# AG saturados e *trans* e mortes por doenças cardiovasculares – The Seven Countries Study

## PREVENTIVE MEDICINE 24, 308–315 (1995)

### Dietary Saturated and *trans* Fatty Acids and Cholesterol and 25-Year Mortality from Coronary Heart Disease: The Seven Countries Study\*†

DAAN KROMHOUT,<sup>1,‡</sup> ALESSANDRO MENOTTI,<sup>2</sup> BENNIE BLOEMBERG,<sup>1</sup> CHRIST ARAVANIS,<sup>3</sup> HENRY BLACKBURN,<sup>2</sup> RATKO BUZINA,<sup>4</sup> ANASTASIOS S. DONTAS,<sup>5</sup> FLAMINIO FIDANZA,<sup>6</sup> SIMONA GIAMPAOLI,<sup>7</sup> ANNEMARIE JANSEN,<sup>1</sup> MARTTI KARVONEN,<sup>8</sup> MARTIJN KATAN,<sup>9</sup> AULIKKI NISSINEN,<sup>10</sup> SRECKO NEDELJKOVIC,<sup>11</sup> JUHA PEKKANEN,<sup>8</sup> MAIJA PEKKARINEN,<sup>12</sup> SVEN PUNSAR,<sup>13</sup> LEENA RÄSÄNEN,<sup>12</sup> BOZIDAR SIMIC,<sup>14</sup> AND HIRONORI TOSHIMA<sup>15</sup>

### Correlations between Average Macronutrient Intake (%E), Average Serum Cholesterol (mg/dl), and 25-Year Mortality Rates from Coronary Heart Disease for the 16 Cohorts of the Seven Countries Study

	SFA	Serum CHOL	CHD
Serum CHOL	0.71**	***	0.73**
C12:0	0.83***	0.84***	0.84***
C14:0	0.88***	0.81***	0.86***
C16:0	0.97***	0.62*	0.81***
C18:0	0.97***	0.60*	0.84***
<b>SFA</b>	<b>***</b>	<b>0.71**</b>	<b>0.88***</b>
C18:1C	0.05	0.17	-0.08
<b>C18:1T</b>	<b>0.84***</b>	<b>0.70**</b>	<b>0.78***</b>
C18:2CC	0.30	-0.06	0.00
EPA + DHA (log)	-0.51*	-0.26	-0.36
Dietary CHOL	0.62*	0.46	0.55*
Total fat	0.80***	0.62*	0.60*
Energy	0.29	0.09	0.28

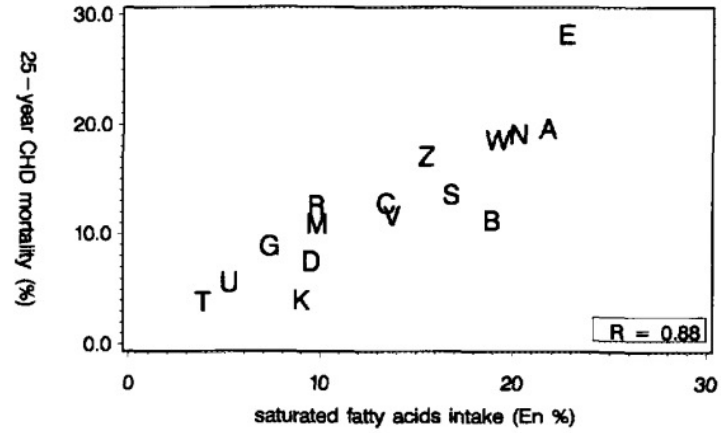


FIG. 2. Association between average intake of total saturated fatty acids (%E) at baseline and 25-year mortality rates from coronary heart disease (%) in the Seven Countries Study. Symbols are the same as those in Fig. 1.

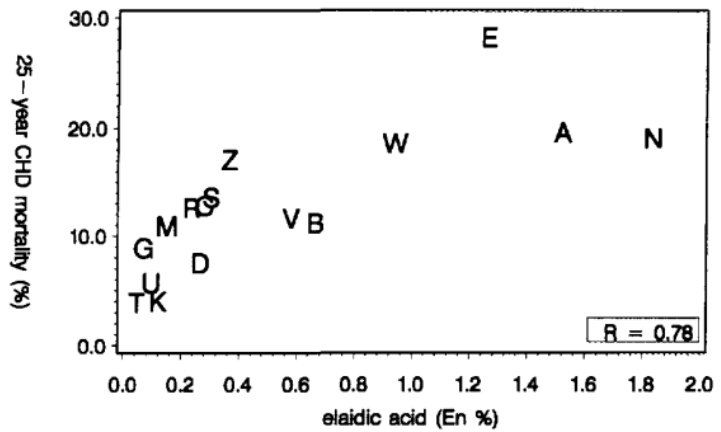


FIG. 3. Association between average intake of elaidic acid (%E) and 25-year mortality rates from coronary heart disease (%) in the Seven Countries Study. Symbols are the same as those in Fig. 1.

# Lipoproteínas e o Transporte de Lipídios Plasmáticos

- O transporte de lipídios no plasma é complexo devido a sua hidrofobicidade.
- Lipoproteínas são partículas compostas por fosfolipídios, lipídios neutros e apolipoproteínas responsáveis pelo transporte dos lipídios na circulação.

Lipídios no plasma	Concentração	
	mg/dL	mM
Triglicérides	50 - 200	0,6 – 2,4
Fosfoglicérides	160 - 250	2,2 – 3,4
Colesterol	150 - 220	3,9 – 6,2
AG não esterificados	14 - 22	0,5 – 0,8



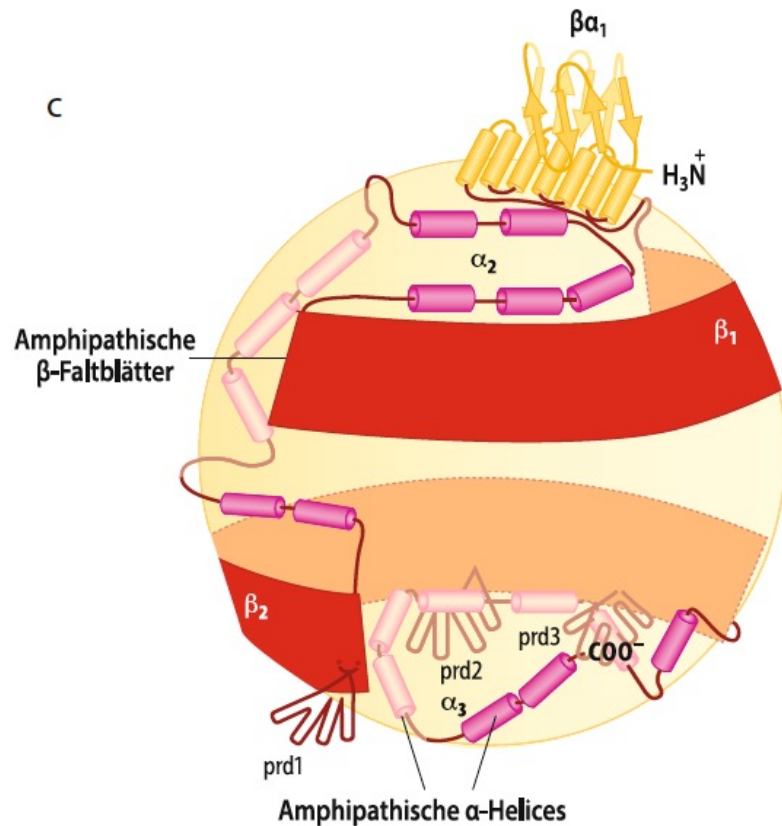
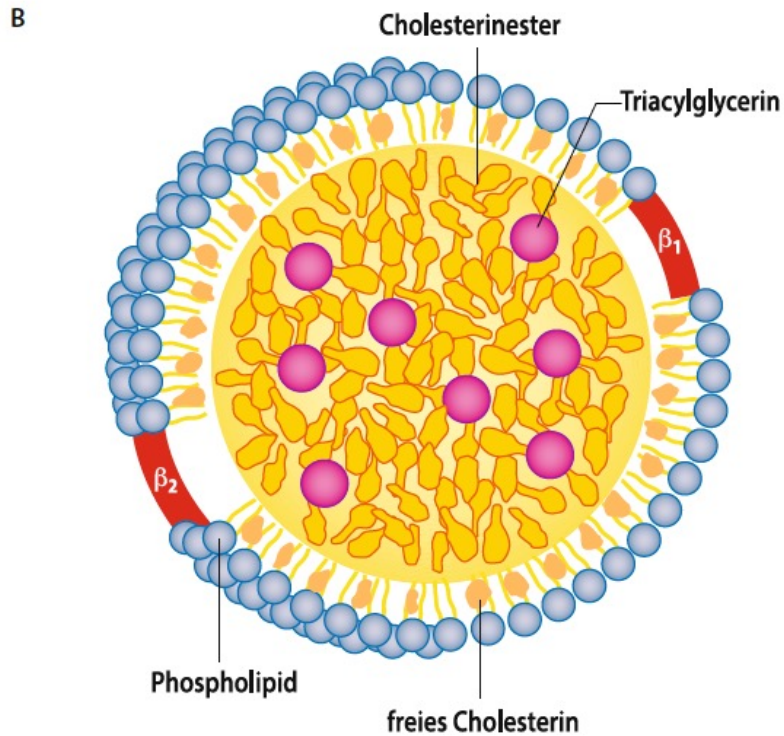
**± 30 g de lipídios na circulação**

	Quilomícrons	VLDL	LDL	HDL	
Densidade	g/ml	0,93	0,93 - 1,006	1,019 - 1,063	1,063 - 1,21
Diâmetro	nm	75 - 1200	30 - 80	18 - 25	5 - 12
Triglicérides	%	86	55	6	4
Colest. e ést. de colest.	%	5	19	50	19
Fosfolipídios	%	7	18	22	34
Apolipoproteínas	%	2	8	22	42
Apo A I		+	-	-	+
Apo A II		-	-	-	+
Apo A IV		+	-	-	+
Apo A V		-	+	-	+
Apo B <sub>48</sub>		+ (48%)	-	-	-
Apo B <sub>100</sub>		-	+ (25%)	+ (95%)	-
Apo C I		(+)	+	-	+
Apo C II		+	+	-	+
Apo C III		+	+	-	+
Apo D		-	-	-	+
Apo E		+	+	+	+
Apo M		-	+	-	+



# Lipoproteínas

- Esquema da estrutura de uma LDL
- A ApoB<sub>100</sub> é uma proteína com 4257 resíduos de aminoácidos e 5 domínios distintos.

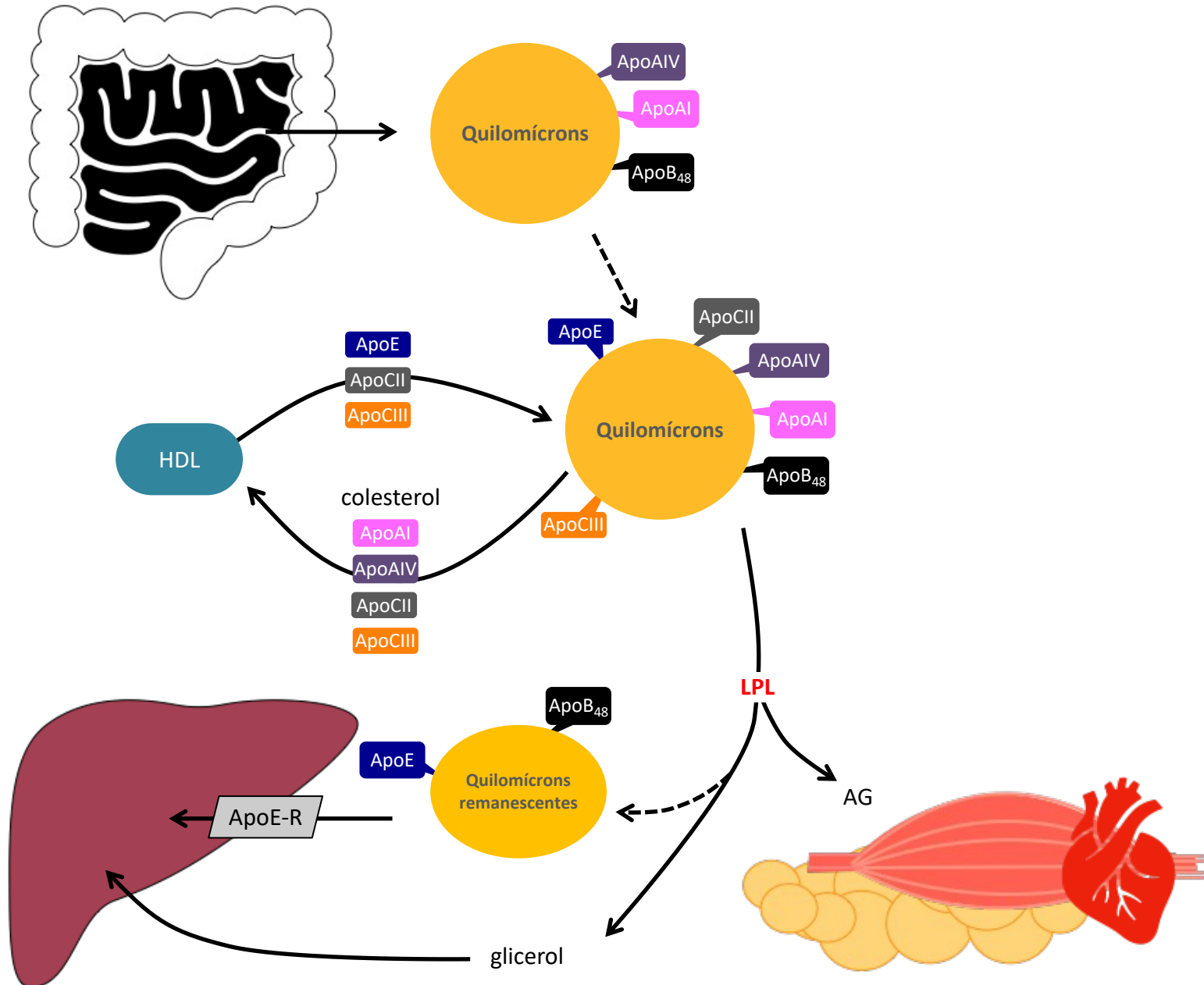


# Quilomícrons

## Metabolismo de quilomícrons – via extrínseca

- Após entrarem na corrente sanguínea, os quilomícrons recebem ApoC e ApoE das HDLs.
- ApoCII é importante para ativação de **lipase lipoprotéica (LPL)**, que catalisa a degradação dos triglicérides em AG e glicerol que são absorvidos pelos tecidos periféricos e fígado. 80% dos triglicérides são removidos dos quilomícrons pela LPL.
- O que resta dos quilomícrons (quilomícrons remanescentes) contém ApoB<sub>48</sub>, ApoE e lipídios como o colesterol da dieta.
- O fígado, que possui receptores para ApoE internaliza os quilomícrons remanescentes e finaliza sua degradação.

# Metabolismo de Quilomícrons

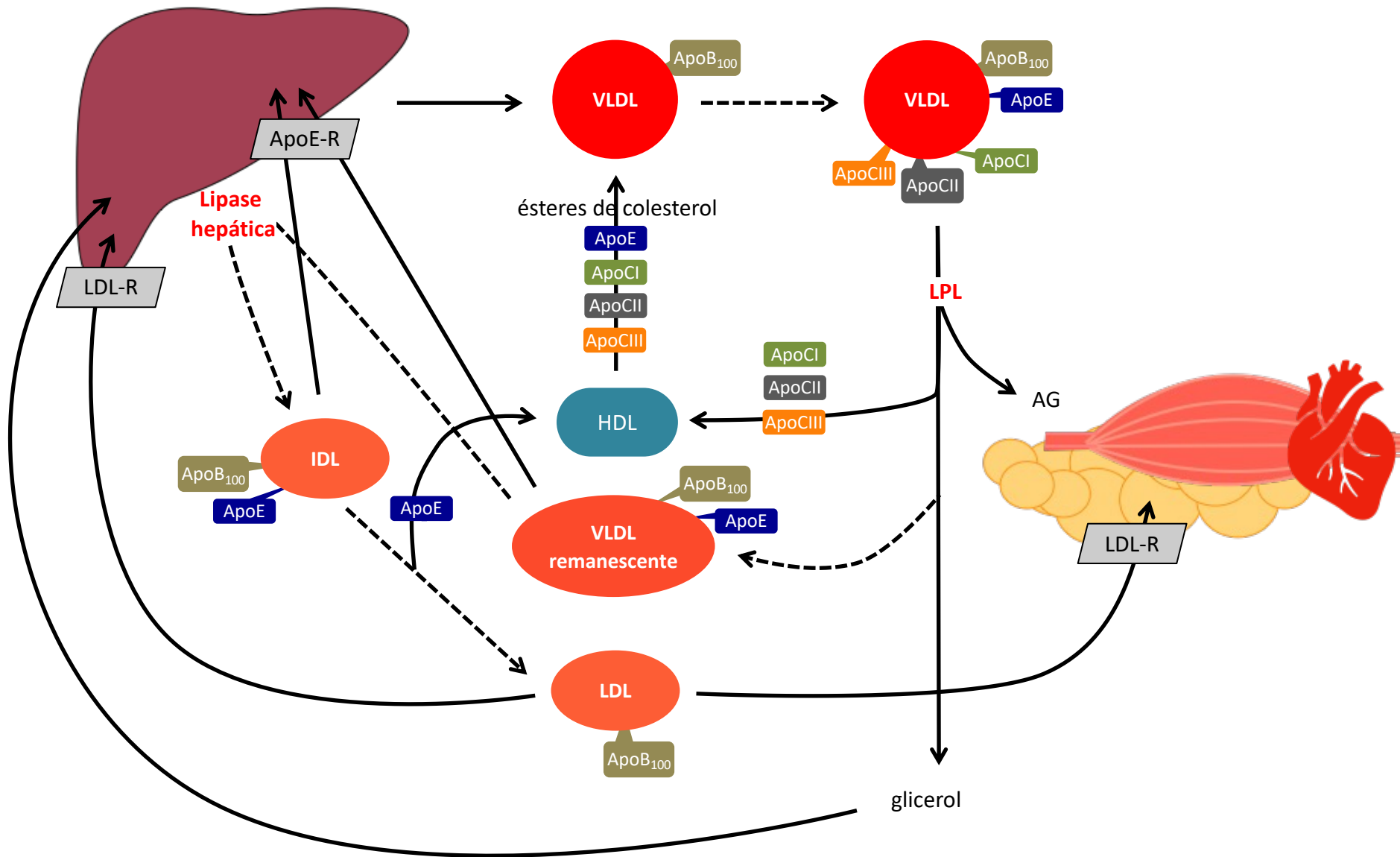


# VLDL – lipoproteínas de densidade muito baixa e LDL - lipoproteínas de densidade baixa

## Metabolismo de VLDL e LDL – via intrínseca

- As **VLDL** são sintetizadas no fígado e após sua secreção recebem ésteres de colesterol, ApoE e ApoC das HDL.
- ApoCII torna estas partículas suscetíveis a ação da **lipase lipoprotéica (LPL)**, que hidrolisa os triglicerídios, originando as **VLDL remanescentes**.
- Estas podem ser internalizadas pelo fígado ou serem alvo da **lipase hepática**, originando as lipoproteínas de densidade intermediárias (IDL).
- As **IDL** perdem suas ApoE para as HDLs, originando as LDL que contém ApoB<sub>100</sub>.
- As **LDL** podem ser captadas pelos tecidos extra-hepáticos ou fígado (tecidos que apresentam LDL-R), uma vez que possuem ApoB<sub>100</sub>.

# Metabolismo de VLDL e LDL



# Lipoproteínas - HDL

## Metabolismo de HDL – transporte reverso de colesterol

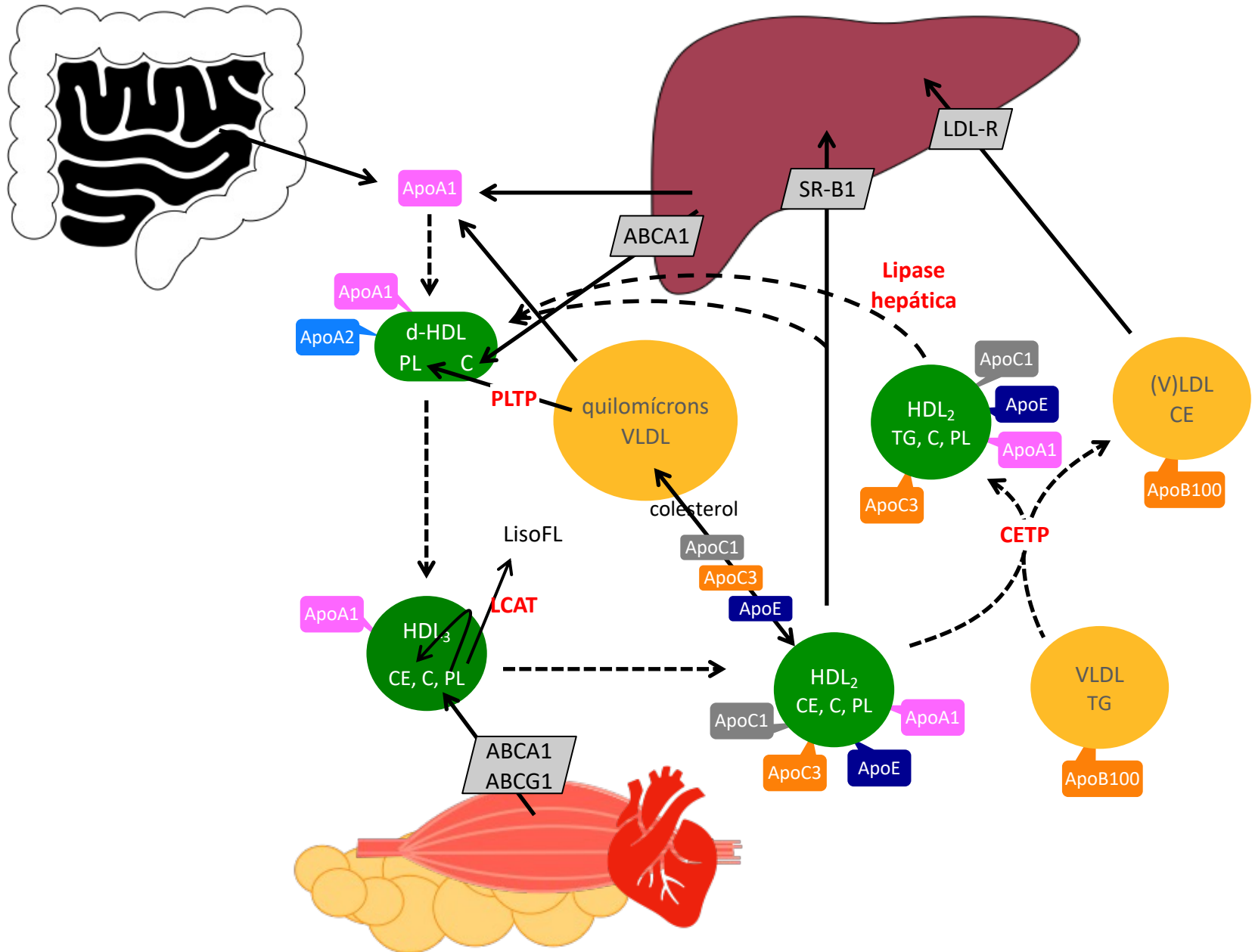
- **Transporte reverso do colesterol** é o transporte dos tecidos extra-hepáticos para o fígado desempenhado pelas HDL. Tecidos extra-hepáticos não conseguem degradar colesterol.
- O metabolismo de HDL começa com a síntese e secreção de ApoAI e ApoAII pelo fígado e mucosa do intestino delgado na circulação.
- Na circulação, ApoAI, ApoAII, colesterol e fosfolipídios formam as HDL discoidais. O transportador ABCA1 é responsável pelo transporte de colesterol para o plasma.
- A **proteína de transferência de fosfolipídios (PLTP)** transfere fosfolipídios de lipoproteínas ricas em triglicerídios para as HDL discoidais.
- A **lecitina colesterol aciltransferase (LCAT)**, secretada pelo fígado se liga à ApoAI e cataliza a reação: colesterol + fosfatidilcolina = éster de colesterol + lisofosfatidilcolina. Isso causa aumento do conteúdo de ésteres de colesterol e diminuição da fosfatidilcolina na HDL.

# Lipoproteínas - HDL

## Metabolismo de HDL – transporte reverso de colesterol (cont.)

- Com a incorporação do colesterol captado nos tecidos extra-hepáticos na superfície da HDL, forma-se a HDL<sub>3</sub>. Esta é enriquecida com colesterol e apolipoproteínas proveniente das VLDL, originando as HDL<sub>2</sub>.
- Os lipídios presentes nas HDL podem ser captados pelo fígado de 3 maneiras:
  - ① Captação seletiva de ésteres de colesterol através do “**scavenger receptor B1**”
  - ② Atividade da **proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP)**, que permite a troca de ésteres de colesterol das HDL<sub>2</sub> por triglicérides das VLDL, resultando em HDL<sub>2</sub> carregadas de triglicérides e VLDL ricas em colesterol, similares à LDLs. A seguir, a **lipase hepática** degrada os triglicérides das HDL<sub>2</sub> carregadas com triglicérides, que se tornam novamente discoidais ou HDL<sub>3</sub>. As LDL e VLDL ricas em ésteres de colesterol são captadas pelo fígado devido à presença do **receptor de LDL (LDL-R)**.
  - ③ Captação de HDL<sub>2</sub> pelo fígado através dos **receptores para ApoE ou ApoA<sub>1</sub>**.

# Metabolismo de HDL

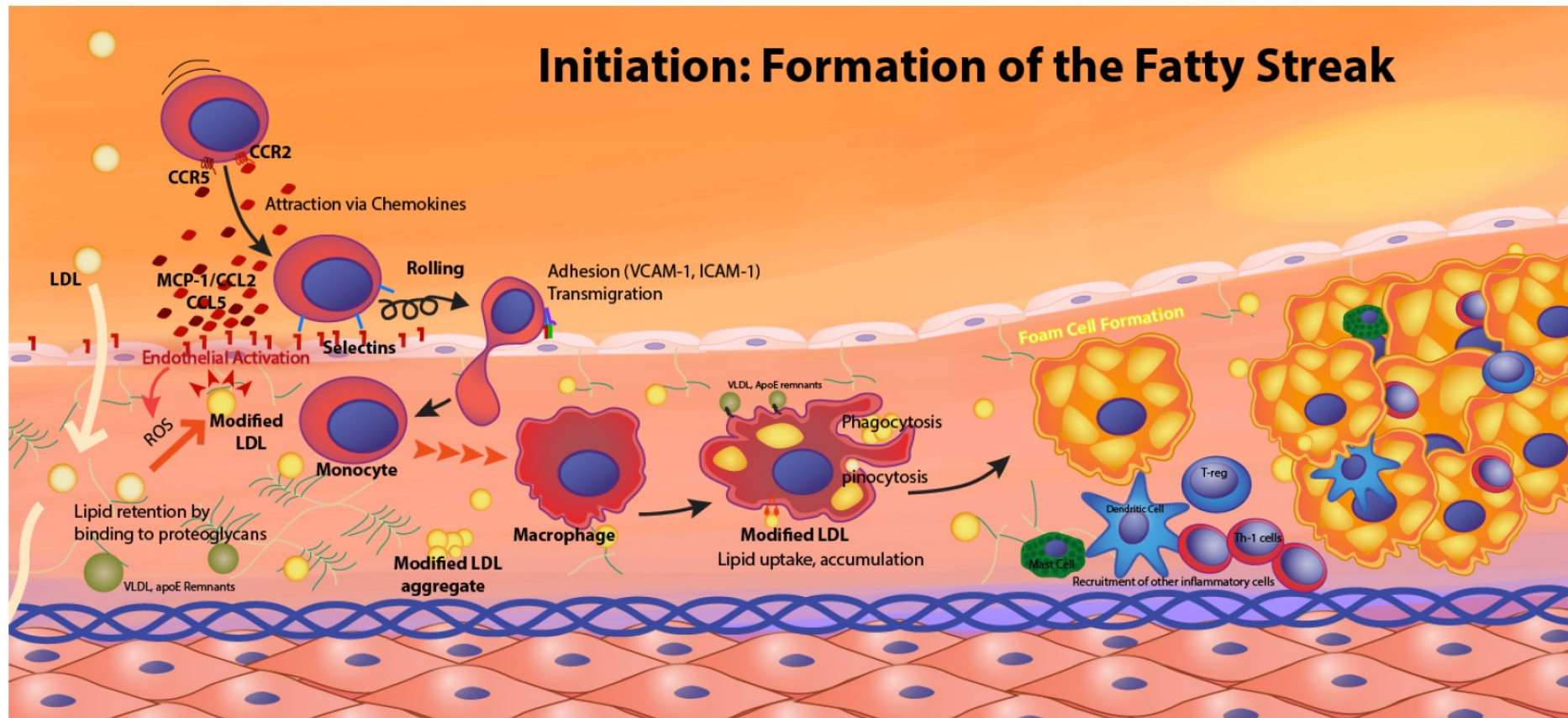




# Aterosclerose

## Iniciação da lesão aterosclerótica – estrias gordurosas (fatty streak)

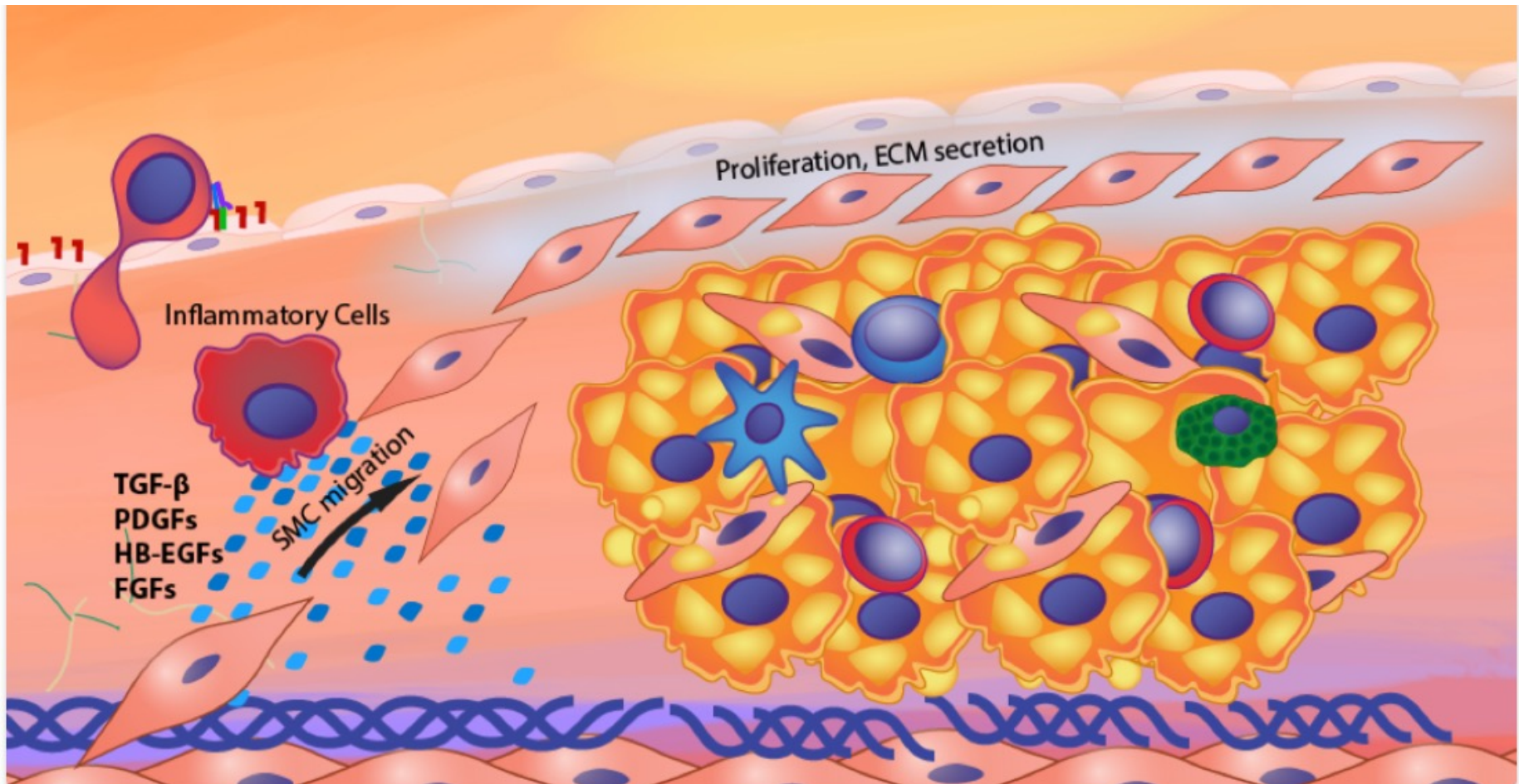
- ✓ Disfunção endotelial e retenção de lipoproteínas (ApoB) no espaço subendotelial;
- ✓ Modificação das lipoproteínas e ativação das células endoteliais, que passam a expressar moléculas de adesão e a recrutar leucócitos;
- ✓ Transmigração de monócitos, que se diferenciam em macrófagos e internalizam as lipoproteínas, tornando-se células espumosas.



# Aterosclerose

## Progressão da placa

- ✓ Células espumosas e endoteliais continuam recrutando leucócitos para o espaço sub-endotelial;
- ✓ Células de músculo liso migram para a lesão, convertendo a estria gordurosa em uma lesão fibrosa;
- ✓ Algumas células musculares tornam-se células espumosas pela internalização de lipoproteínas

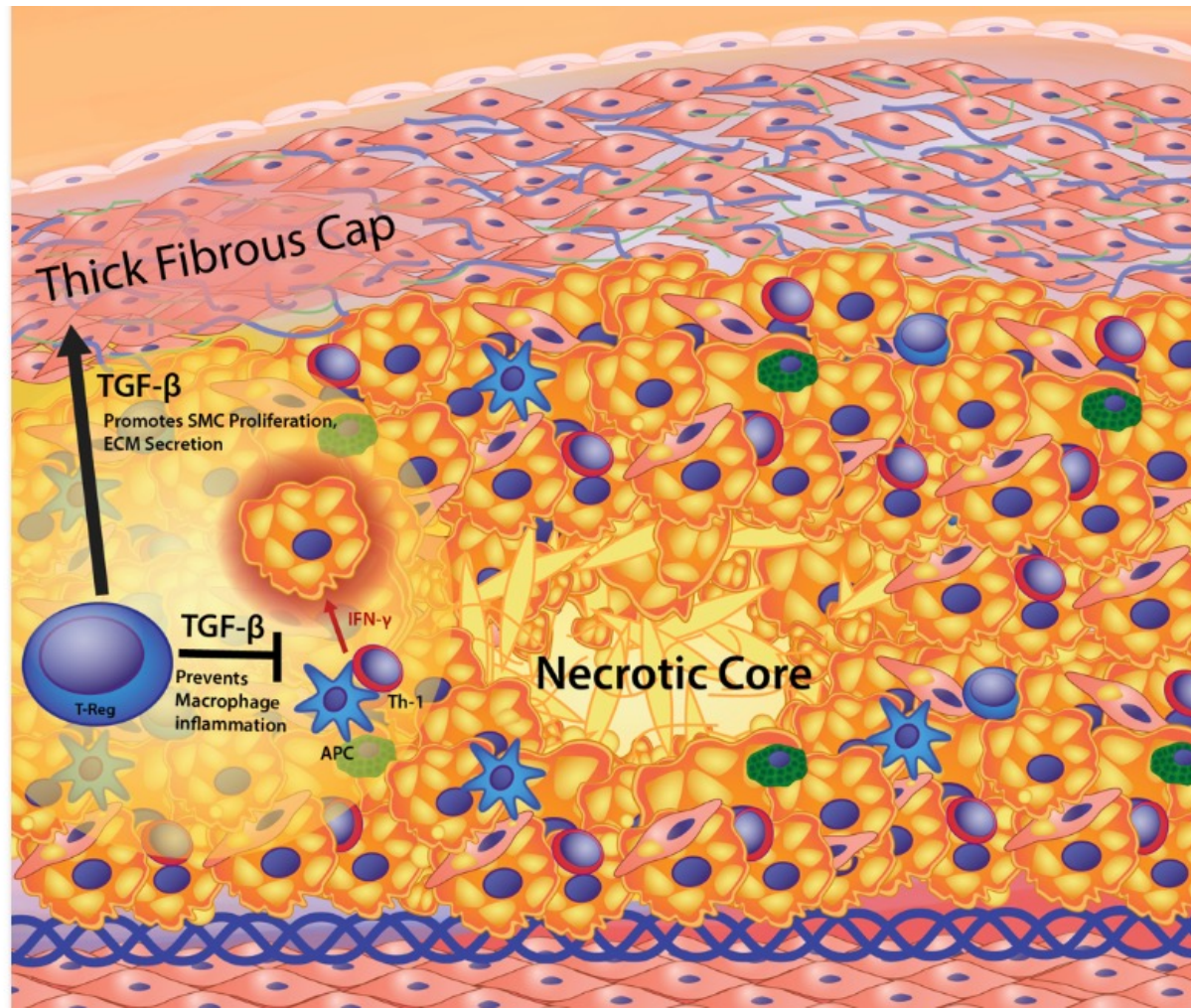




# Aterosclerose

## Placa estável

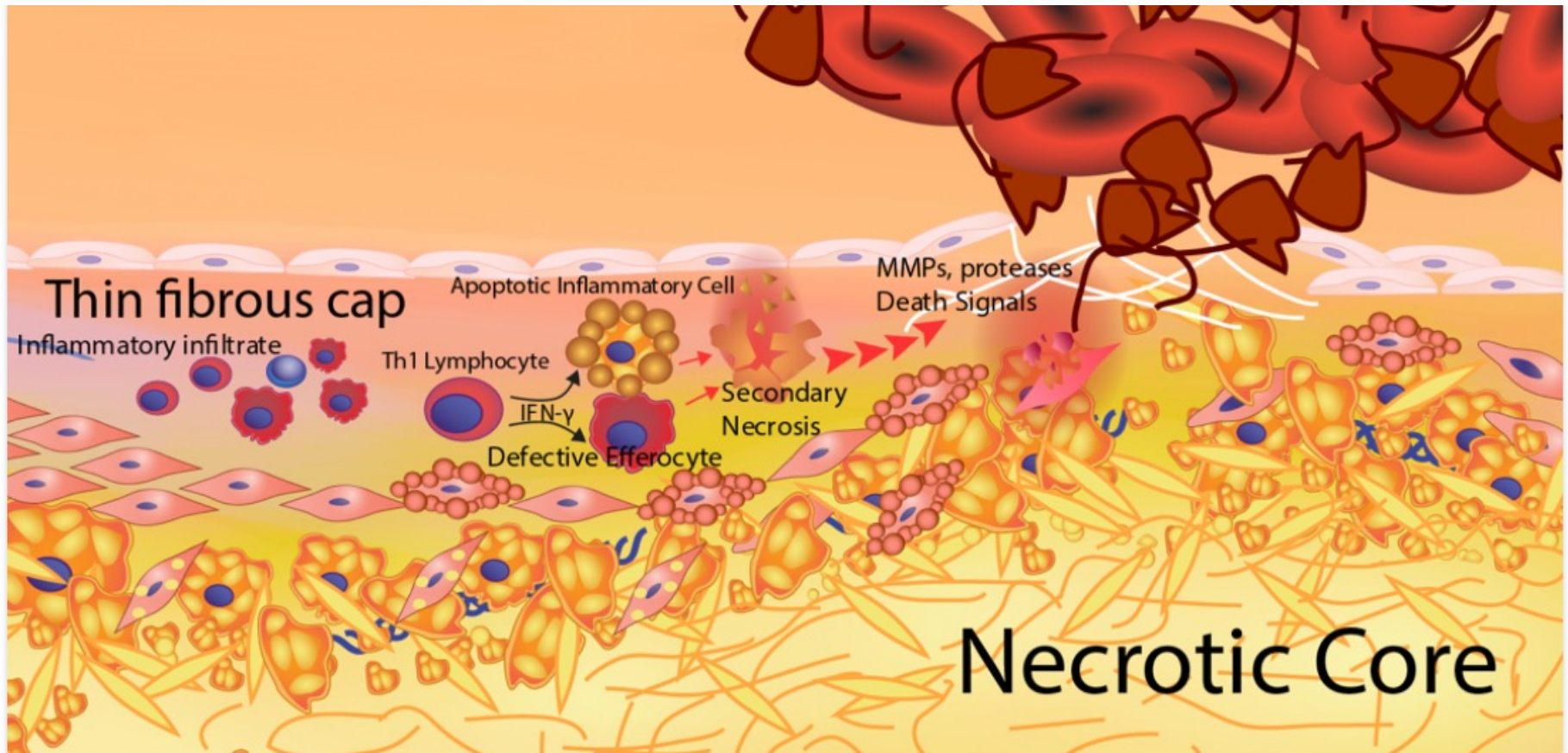
- ✓ Capa fibrosa com camadas de células musculares e matriz extracelular (colágeno...);
- ✓ A capa fibrosa é mantida pela regulação da inflamação no núcleo da placa (secreção de citocinas pró-inflamatórias e fagocitose de células mortas).



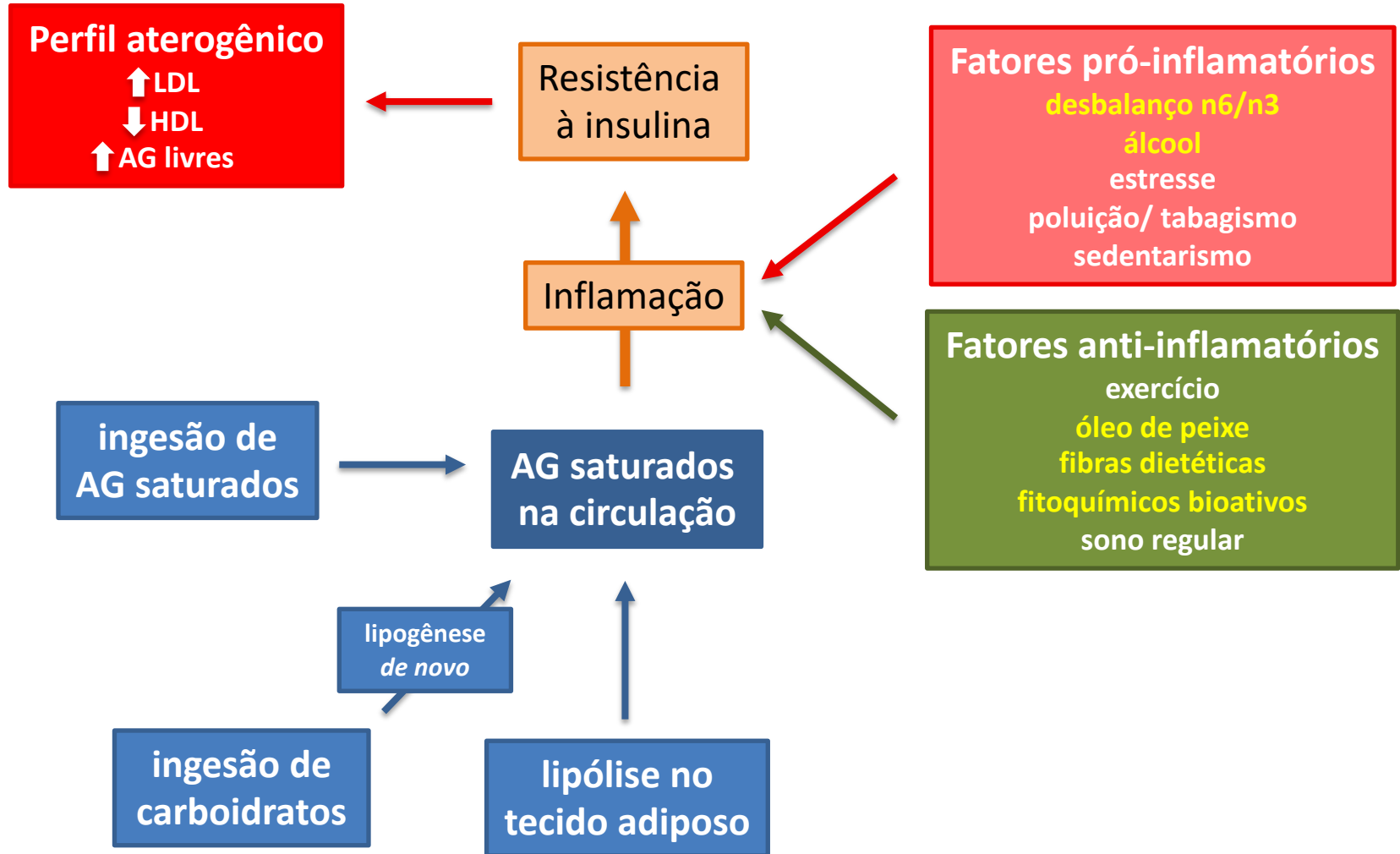
# Aterosclerose

## Placa vulnerável

- ✓ Núcleo da placa com inflamação não-resolvida - fim do perfil anti-inflamatório;
- ✓ Macrófagos inflamados são menos eficientes no efluxo de colesterol, resultando em necrose;
- ✓ O ambiente inflamatório causa morte dos miócitos e redução da matriz da capa fibrosa;
- ✓ A ruptura da capa fibrosa expõe componentes pró-trombóticos e o trombo se forma – eventos clínicos



# Os ácidos graxos saturados estão envolvidos na geração de um ambiente pró-inflamatório que propicia o desenvolvimento da aterosclerose



Adaptado de: [Journal of Nutritional Biochemistry 36 \(2016\) 1–20](#)

REVIEWS: CURRENT TOPICS

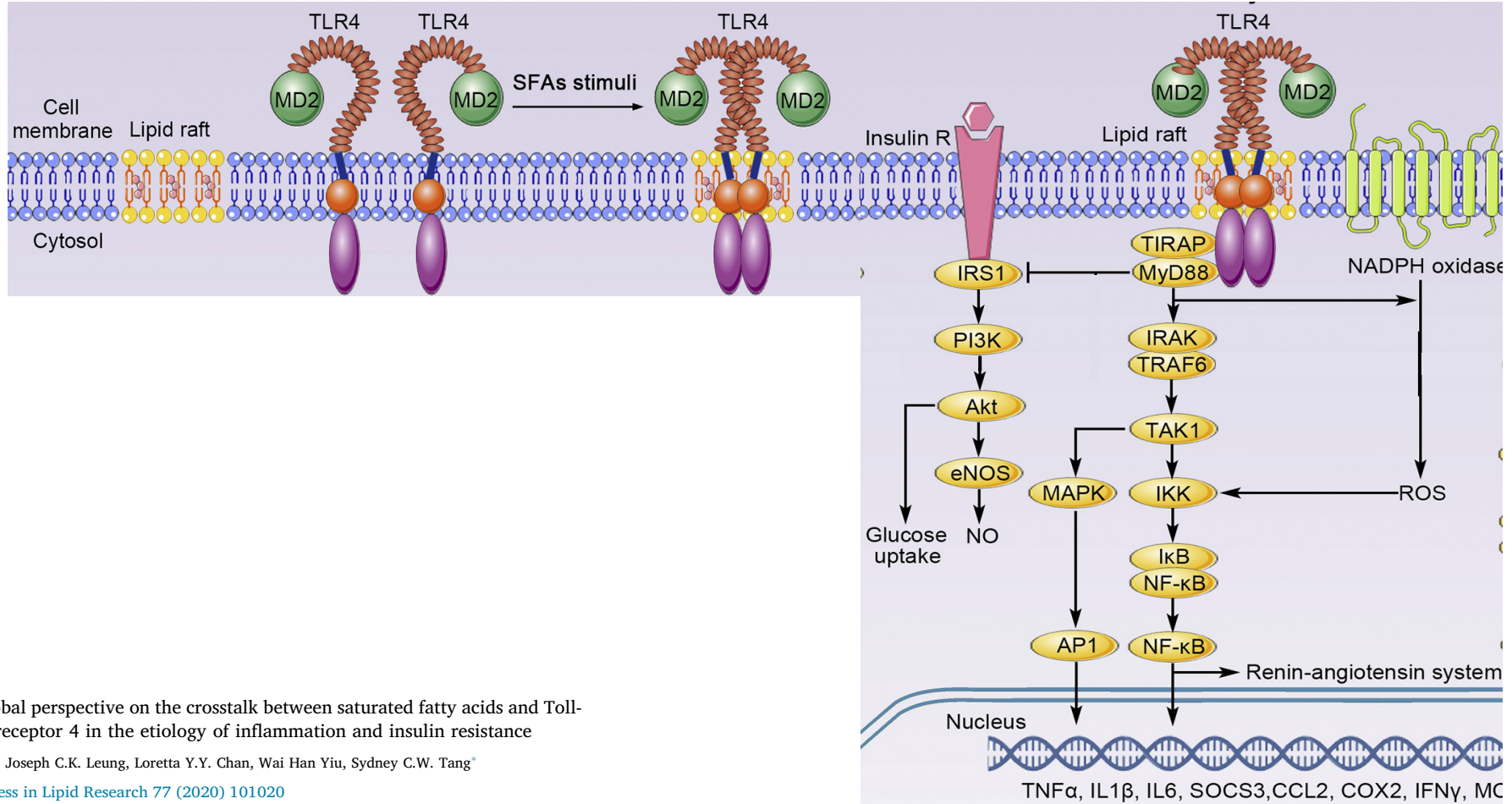
The relation of saturated fatty acids with low-grade inflammation and cardiovascular disease

Begoña Ruiz-Núñez\*, D.A. Janneke Dijck-Brouwer, Frits A.J. Muskiet



# A ativação de TLR4 é um dos mecanismos de ação pró-inflamatória dos AG saturados

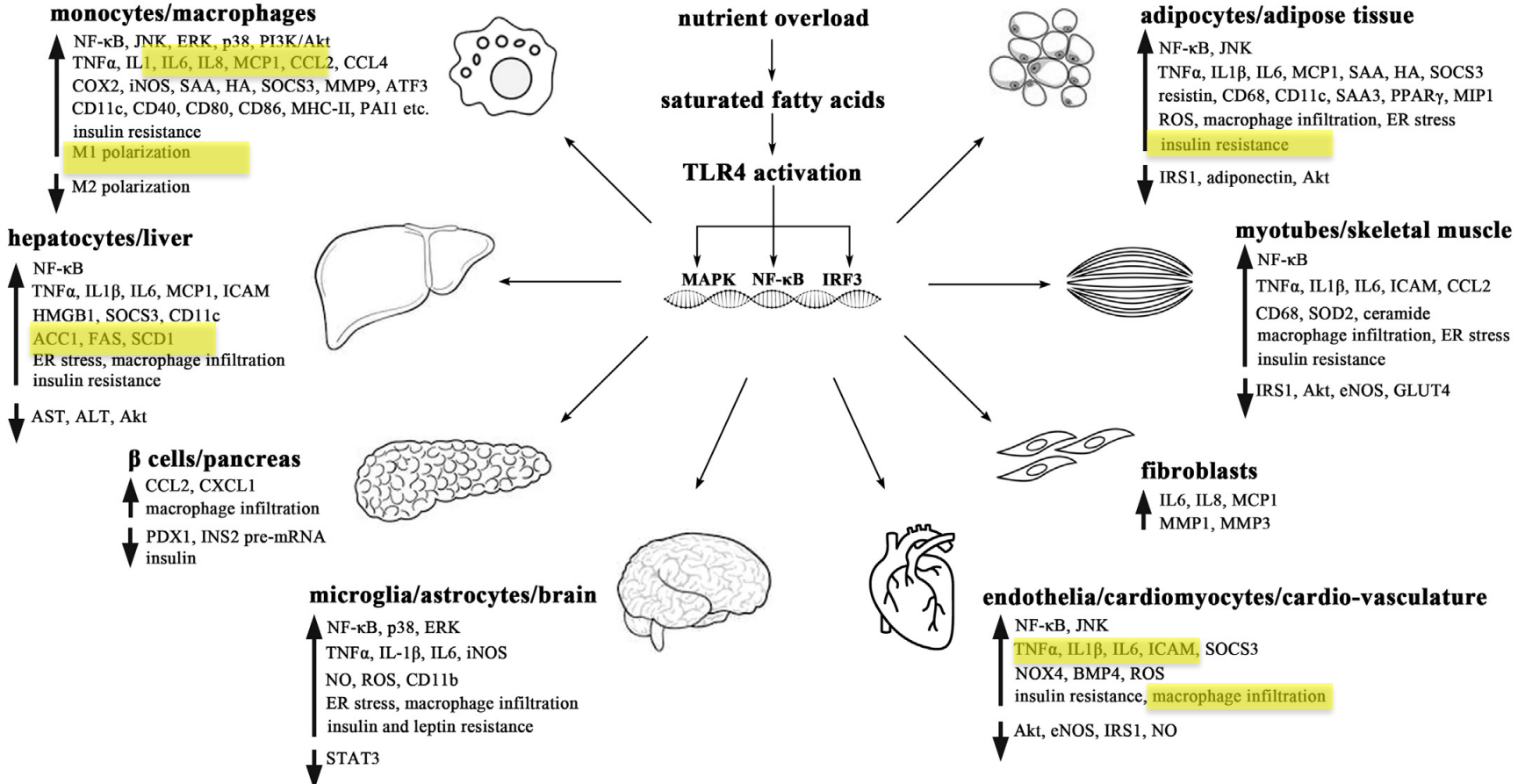
- Ácidos graxos saturados recrutam Toll-like Receptor-4 (TLR4) para os lipid rafts
- Nos lipid rafts, formam-se homodímeros com as subunidades de TLR4
- A dimerização de TLR4 desencadeia uma cascata de sinalização intracelular que culminam na transcrição de citocinas pró-inflamatórias



A global perspective on the crosstalk between saturated fatty acids and Toll-like receptor 4 in the etiology of inflammation and insulin resistance

Bin Li, Joseph C.K. Leung, Loretta Y.Y. Chan, Wai Han Yiu, Sydney C.W. Tang\*

# A ativação de TLR4 é um dos mecanismos de ação pró-inflamatória dos AG saturados



A global perspective on the crosstalk between saturated fatty acids and Toll-like receptor 4 in the etiology of inflammation and insulin resistance

Bin Li, Joseph C.K. Leung, Loretta Y.Y. Chan, Wai Han Yiu, Sydney C.W. Tang\*

# Ácidos graxos Polinsaturados n-3 Protegem contra Dislipidemia

## Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos<sup>1, 2</sup>

J. Dyerberg,<sup>3</sup> M.D., Ph.D., H. O. Bang,<sup>4</sup> M.D., Ph.D. and N. Hjörne<sup>5</sup>

The American Journal of Clinical Nutrition 28: SEPTEMBER 1975, pp. 958-966.

TABLE 3  
Fatty acid composition of cholesterol esters

Component	G 129 <sup>a</sup>	CG 32 <sup>a</sup>	R 29 <sup>a</sup>	Z-test <sup>c</sup>			Component	G 129 <sup>a</sup>	CG 32 <sup>a</sup>	R 29 <sup>a</sup>
				G/CG	G/R	CG/R				
12:0 <sup>a</sup> $\frac{M}{x}$	0.0 0.03	0.0 0.00	0.0 0.00				20:1 $\frac{M}{x}$	0.0 0.05	0.0 0.18	0.0 0.00
13:0 $\frac{M}{x}$	0.0 0.01	0.0 0.00	0.0 0.00				20:2 $\frac{M}{x}$	0.0 0.01	0.0 0.00	0.0 0.00
14:0 $\frac{M}{x}$	1.3 1.22	0.0 0.56	0.4 0.43	***	***		20:3 $\frac{M}{x}$	3.7 3.37	3.2 3.07	0.0 0.61
14:1 $\frac{M}{x}$	0.0 0.00	0.0 0.07	0.0 0.04				20:4 $\frac{M}{x}$	0.0 1.02	0.0 0.72	4.4 4.02
15:0 $\frac{M}{x}$	0.0 0.01	0.0 0.06	0.0 0.00				20:5 $\frac{M}{x}$	15.4 15.79	0.0 1.00	0.0 0.08
16:0 $\frac{M}{x}$	18.9 19.27	12.2 12.98	11.7 12.41	***	***		22:0 $\frac{M}{x}$	0.0 0.01	0.0 0.04	0.0 0.00
16:1 $\frac{M}{x}$	9.0 9.23	4.2 4.37	3.8 4.06	***	***		22:2 $\frac{M}{x}$	0.0 0.02	0.0 0.00	0.0 0.00
17:0 $\frac{M}{x}$	0.0 0.00	0.0 0.06	0.0 0.04				22:3 $\frac{M}{x}$	0.0 0.12	0.0 0.05	0.0 0.00
17:1 $\frac{M}{x}$	0.0 0.00	0.0 0.00	0.2 0.20		***	***	22:4 $\frac{M}{x}$	0.0 0.00	0.0 0.09	0.0 0.00
18:0 $\frac{M}{x}$	0.0 1.05	1.1 1.50	0.8 0.96				22:5 $\frac{M}{x}$	0.0 0.01	0.0 0.15	0.0 0.00
18:1 $\frac{M}{x}$	25.0 25.34	19.6 20.56	20.6 22.78	***	**		22:6 $\frac{M}{x}$	0.0 0.96	0.0 0.38	3.3 5.55
18:2 $\frac{M}{x}$	20.3 20.35	54.8 52.78	48.2 47.81	***	***	**	24:0 $\frac{M}{x}$	0.0 0.36	0.0 0.58	0.0 0.00
18:3 $\frac{M}{x}$	0.0 0.02	0.0 0.56	0.5 0.47	**	***		24:1 $\frac{M}{x}$	0.0 0.88	0.0 0.11	0.0 0.00
19:0 $\frac{M}{x}$	0.0 0.03	0.0 0.00	0.0 0.00				24:2 $\frac{M}{x}$	0.0 0.88	0.0 0.29	0.0 0.00
20:0 $\frac{M}{x}$	0.0 0.06	0.0 0.00	0.5 0.50		***	***	26:0 $\frac{M}{x}$	0.0 0.00	0.0 0.04	0.0 0.00

Mean values for plasma lipid and lipoprotein concentrations in Greenland Eskimos, Eskimos living in Denmark and Caucasian Danes in Denmark

	Greenland Eskimos	Greenland Eskimos living in Denmark	Danes
Total lipids, g/liter	5.93	7.32	6.55
Cholesterol, mmol/liter	5.58	7.30	6.77
Triglycerides, mmol/liter	0.43	1.12	0.98
Phospholipids, mmol/liter	2.92	3.18	2.91
Chylomicrons, g/liter	0.27	0.24	0.15
$\beta$ -Lipoproteins, g/liter	4.27	5.00	4.58
Pre- $\beta$ -lipoproteins, g/liter	0.44	1.10	1.05
$\alpha$ -Lipoproteins, g/liter	3.64	4.24	3.64

The composition of the Eskimo food in north western Greenland<sup>1, 2</sup>

H. O. Bang, M.D., Ph.D., J. Dyerberg, M.D., Ph.D., and H. M. Sinclair, Prof., D.M., D.Sc., F.R.C.P.

TABLE 3  
Dietary fats in Eskimo and Danish food divided in fat types

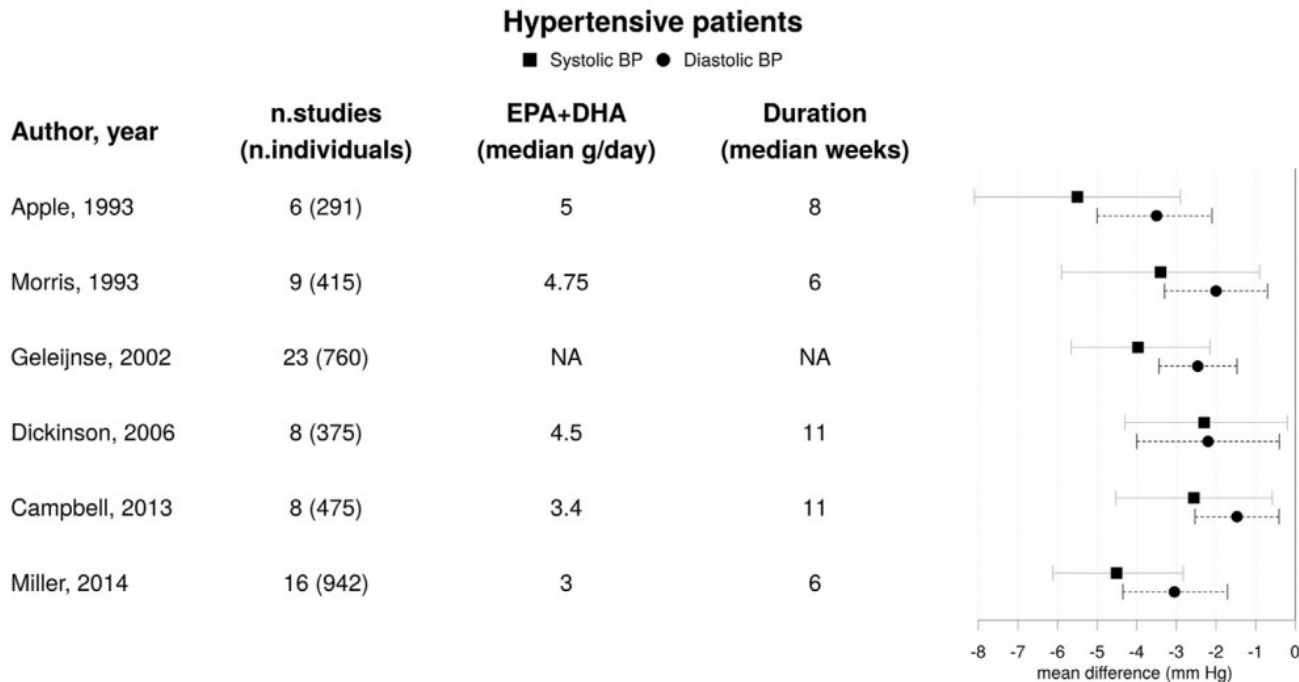
	Eskimos	Danes
Saturated (% of total fatty acids)	22.8	52.7
Monounsaturated (% of total fatty acids)	57.3	34.6
Polyunsaturated (% of total fatty acids)	19.2	12.7
P/S ratio	0.84	0.24
Linoleic class (n-6) (g/day/3000 kcal)	5.4	10.0
Linolenic class (n-3) (g/day/3000 kcal)	13.7	2.8
Monounsaturated, except 16:1 and 18:1 (g/day/3000 kcal)	29.6	2.1



# Os AG polinsaturados n-3 Protegem contra a Aterosclerose

## Efeito anti-hipertensivo

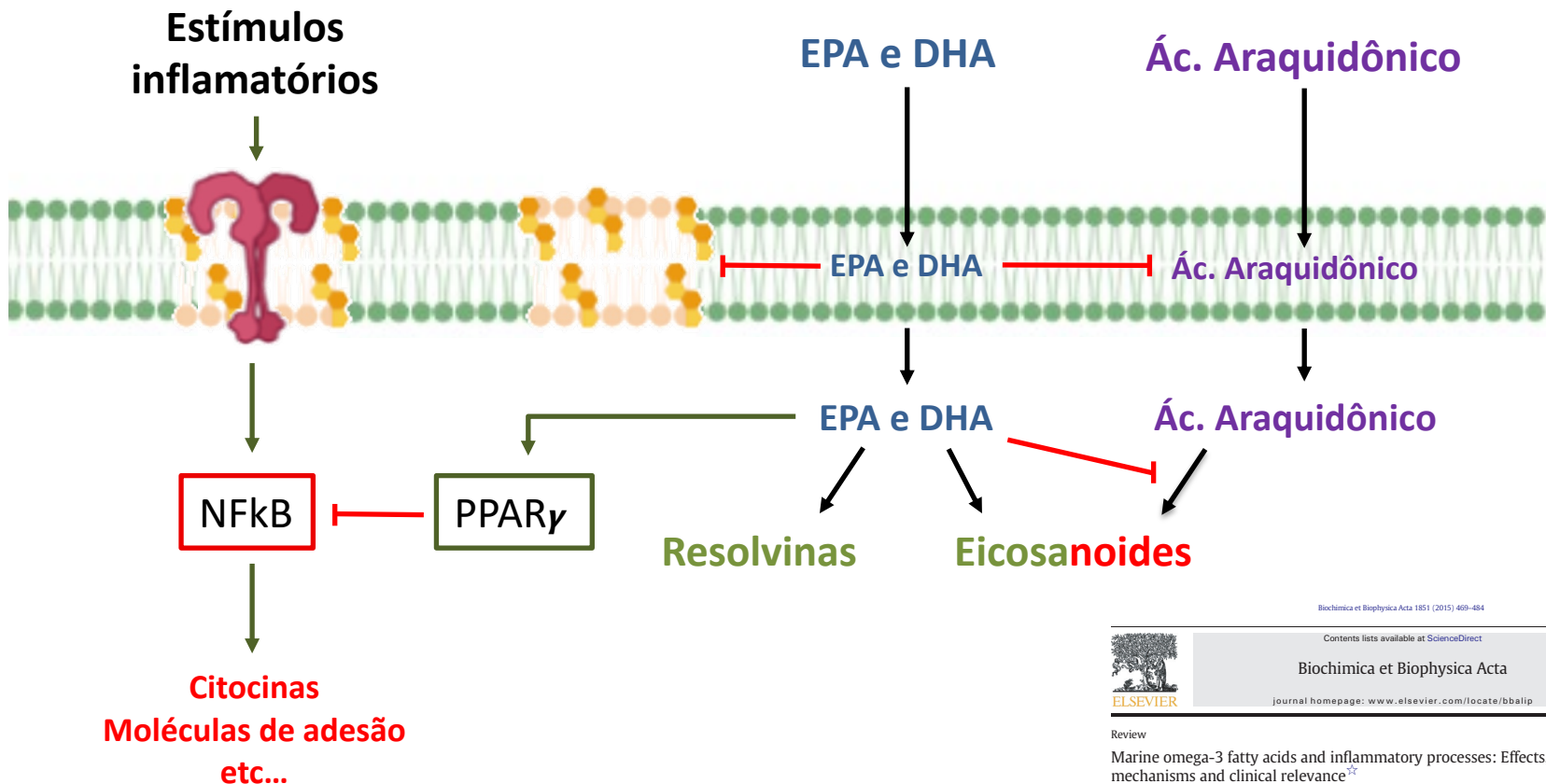
- ✓ Os AGPI n-3 protegem contra a hipertensão por diferentes mecanismos:
- ✓ Produção de prostaglandinas vasodilatadoras
- ✓ Inibição da enzima conversora de angiotensina, reduzindo a pressão arterial
- ✓ Indução de Cyp450, contribuindo para a ativação da eNOS, aumentando NO – vasodilatação



# Os AG polinsaturados n-3 Protegem contra a Aterosclerose

## Efeito anti-inflamatório

- ✓ Inibição da formação de lipid rafts
- ✓ Inibição de NFkB via ativação de PPAR gama
- ✓ Síntese de resolvinas e eicosanoides
- ✓ Competição com ác. araquidônico pela formação de eicosanoides



Biochimica et Biophysica Acta 1851 (2015) 409–484



Contents lists available at ScienceDirect  
Biochimica et Biophysica Acta  
journal homepage: [www.elsevier.com/locate/bba/lip](http://www.elsevier.com/locate/bba/lip)



Review

Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance<sup>34</sup>

Philip C. Calder\*



# Os AG polinsaturados n-3 Protegem contra a Aterosclerose

## Modulação do metabolismo de lipídios – efeitos na expressão gênica

Inibição da síntese e aumento da  $\beta$ -oxidação de ácidos graxos

Pathway gene	Transcription factor	Effect of PUFAs	References
<b>Lipogenesis</b>			
Stearoyl CoA desaturase 1	SREBP-1c, LXR $\alpha$	↓	81
Sterol-regulatory element binding protein-1c	LXR $\alpha$ , PPAR $\alpha$	↓	85, 122, 125, 126
Fatty acid synthase	SREBP-1c, LXR $\alpha$	↓	19, 122
Acetyl CoA carboxylase	SREBP-1c, LXR $\alpha$	↓	95
Phosphoenol pyruvate carboxykinase (adipose)	PPAR $\alpha$	↓	114, 115
S14	SREBP-1c	↓	19
<b>Fatty acid transport/metabolism</b>			
Acyl CoA synthetase	PPAR $\alpha$	↑	99
Fatty acid transport protein	PPAR $\alpha$	↑	33
<b>Energy utilization/fatty acid oxidation</b>			
Carnitine palmitoyl transferase-1	PPAR $\alpha$	↑	9
Uncoupling protein-1	PPAR $\alpha$	↑	101b
Acyl CoA oxidase	PPAR $\alpha$	↑	6
<b>Cholesterol metabolism</b>			
Cyp7 $\alpha$ hydroxylase	HNF-4 $\alpha$ , LXR	↓	66
HMG CoA synthase	SREBP	↑	121
ApoCIII	HNF-4 $\alpha$	↓	42
TNF $\alpha$	NF- $\kappa$ B	↓	128

### Fatores de transcrição modulados por AG

- PPAR $\alpha$  - peroxisome proliferator activated receptor alpha
- SREBP-1c – Sterol regulatory element binding protein
- LXR $\alpha$  – liver X receptor alpha
- HNF-4 $\alpha$  – Hepatic nuclear factor 4 alpha
- NF- $\kappa$ B – Nuclear factor kappa B

Harini Sampath

Department of Nutritional Sciences, University of Wisconsin-Madison, Madison, Wisconsin 53706; email: Sampath@nutrisci.wisc.edu

James M. Ntambi

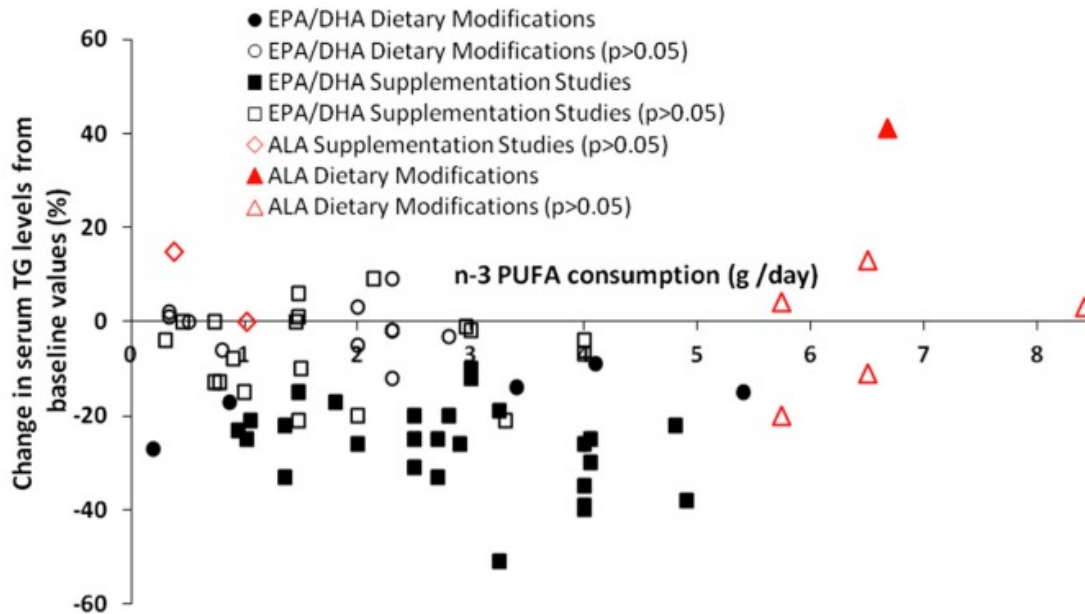
Departments of Biochemistry and Nutritional Sciences, University of Wisconsin-Madison, Madison, Wisconsin 53706; email: ntambi@biochem.wisc.edu

POLYUNSATURATED FATTY ACID REGULATION  
OF GENES OF LIPID METABOLISM

# Os AG polinsaturados n-3 Protegem contra a Aterosclerose

## Modulação do metabolismo de lipídios

Inibição da síntese e aumento da  $\beta$ -oxidação de ácidos graxos no fígado – consequência na secreção de triglicérides



**Fig. 2** The percent change in serum TG levels from baseline values in normolipidemic and borderline hyperlipidemic subjects receiving n-3 PUFA either through the diet or supplemental forms. Shaded markers indicate changes from baseline that are statistically significant ( $p < 0.05$ )

A review of the effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on blood triacylglycerol levels in normolipidemic and borderline hyperlipidemic individuals

# Variabilidade das respostas a componentes da dieta na prevenção de DCV

[The Impact of Common Gene Variants on the Response of Biomarkers of Cardiovascular Disease (CVD) Risk to Increased Fish Oil Fatty Acids Intakes

Jacqueline Madden,<sup>1</sup> Christine M. Williams,<sup>1</sup>  
Philip C. Calder,<sup>2</sup> Georg Lietz,<sup>3</sup> Elizabeth A. Miles,<sup>2</sup>  
Heather Cordell,<sup>3</sup> John C. Mathers,<sup>3</sup>  
and Anne Marie Minihane<sup>1,4</sup>

**Table 1** Frequencies of triacylglycerol (TAG) responders and nonresponders to fish oil consumption as observed in the Fish Oil Intervention and Genotype (FINGEN) Study (15)

	Frequency	Percent
Responder	213	69
Nonresponder	97	31
Total	310	100

Nonresponder definition: no reduction in TAG after eight-week consumption of 1.8 g eicosapentaenoic acid + docosahexaenoic acid/day.

## Principais motivos de fracasso dos estudos de intervenção com AGPI n3:

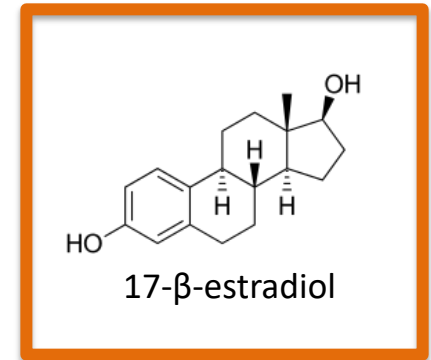
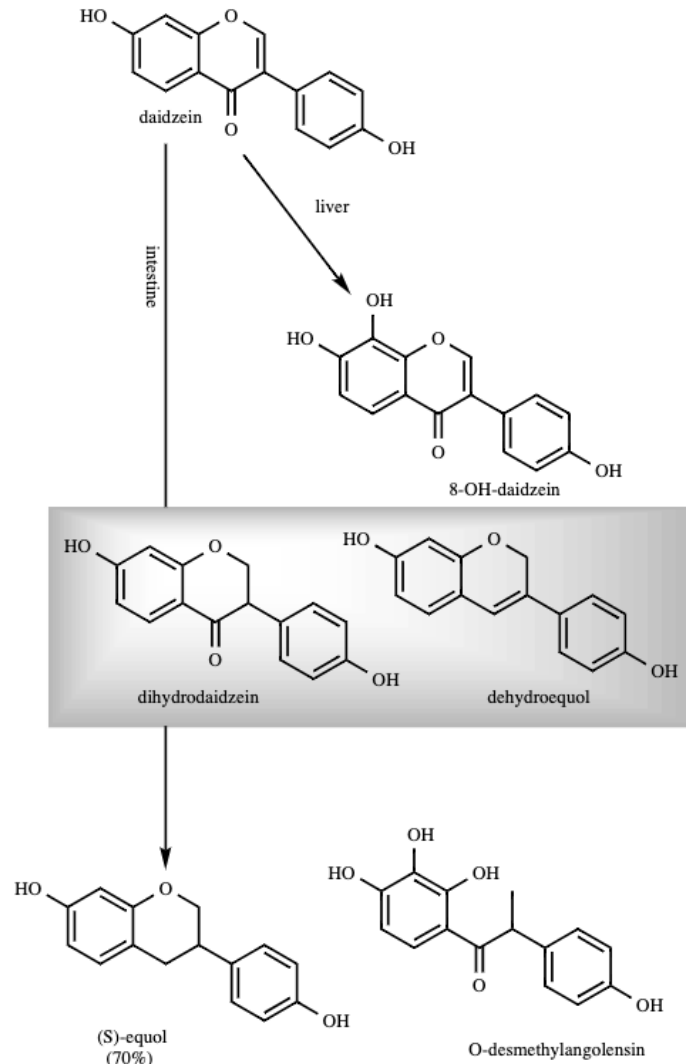
- Dose equivocada
- População inadequada
- Estudos mal controlados
- Baixa complacência
- Qualidade do suplemento
- **FATORES GENÉTICOS**

# Variabilidade das respostas a componentes da dieta na prevenção de DCV

Protein	Tissue predominantly produced by	Gene	Chromosome position	Nature of variation	Protein function	References
CD36	Macrophages Hepatocytes Myocytes Adipocytes Endothelial cells	CD36	7q11.2	rs1527483 G/A intron rs1049673 G/C 3' near gene rs1761667 G/A intron rs1984112 G/A intron	Scavenger receptor involved in the uptake of oxidized LDL into macrophages, leading to foam cell formation Aids transport of LC PUFAs into a range of cells	(66)
PPAR $\alpha$	Liver Muscle Heart Adipose Kidney	PPARA	22q13.31	rs1800206 C>G exon Leu162Val rs1800234 T>C exon Val227Ala rs6008259 G>A 3' UTR rs3892755 C>T 3'UTR	Regulates multiple genes involved in triglyceride, cholesterol, apolipoprotein and lipoprotein synthesis, and fatty acid oxidation	(14, 83, 89, 90, 109, 118, 126)
PPAR $\gamma$	Most tissues	PPARG	3p25	rs1805192 C>G exon Pro12Ala	Regulates inflammatory gene transcription, adipocyte differentiation, and insulin sensitization	(62, 95)
NF- $\kappa$ B	Most tissues	NFKB1	4q24	rs28720239 ATTG/- 5' near gene -94	Regulates inflammatory gene transcription	(28)
Cyclo-oxygenase 2	Activated cells at sites of inflammation Platelets Endothelial cells	PTGS2	1q25	rs4648308 G>A 3' near gene rs4648310 A>G 3' near gene rs5275 T>C 3'UTR +6365 rs5277 G>C exon neutral Val102Val rs689466 A>G 5' near gene -1329	Competitively metabolizes AA and EPA to prostaglandins and thromboxanes	(29, 42, 103, 104, 108)
5-Lipoxygenase	Monocytes Macrophages Neutrophils Mast cells	ALOX5	10q11.2	Variable number of tandem Sp1 binding sites (3–8) in gene. Common allele = 5 Sp1 binding sites	Competitively metabolizes AA and EPA to leukotrienes	(23)
PGE4 receptor	Smooth muscle Hypothalamus	PTGER4	5p13.1	rs111866313 G>A exon Val294Ile	Mediates effects of PGE2 in target cells and tissues	(84)

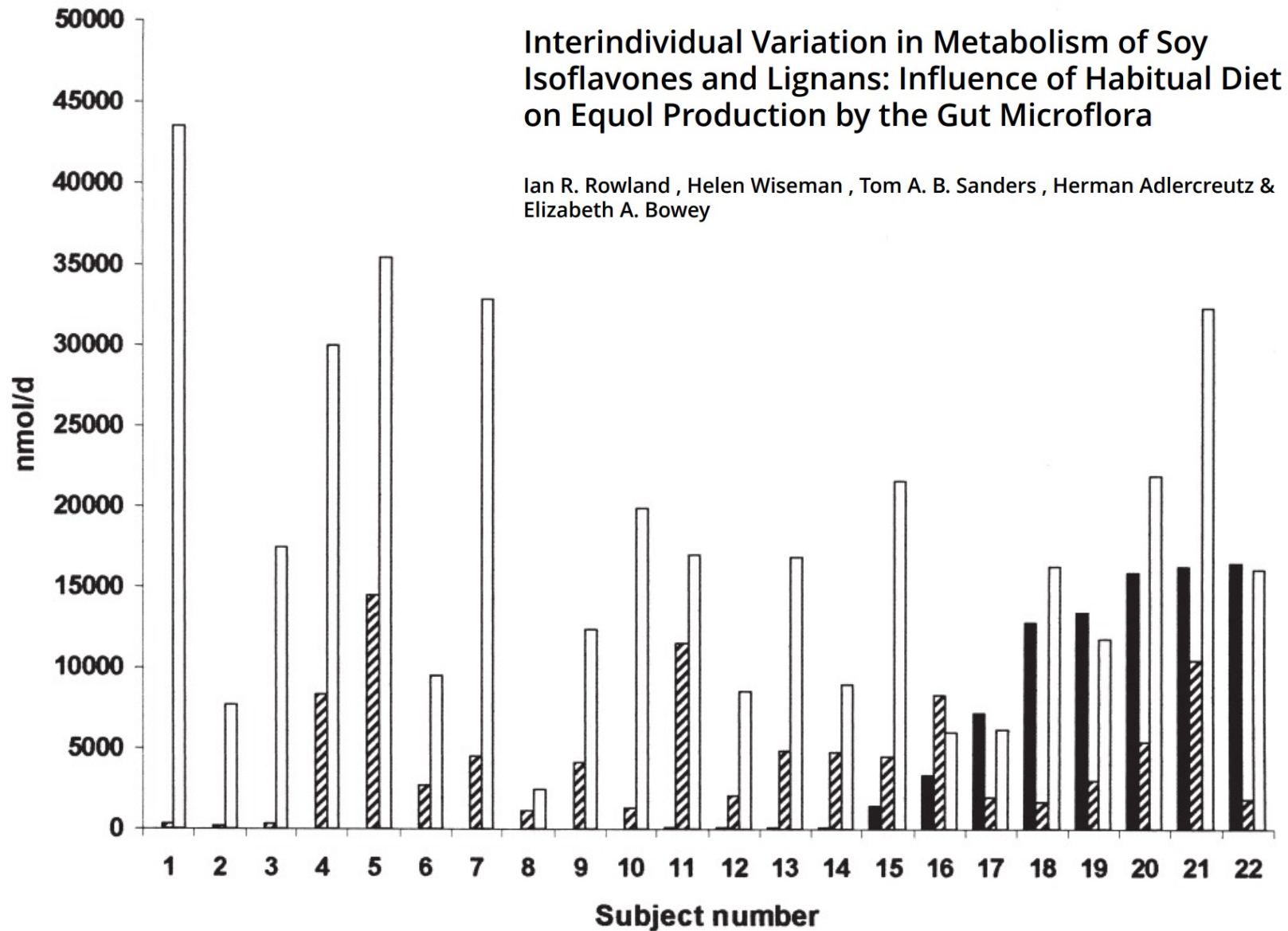
# Daidzeina e Doenças Cardiovasculares

- Fitoestrógenos são compostos fitoquímicos cuja estrutura se assemelha ao estradiol
- Isoflavonas são uma classe de polifenóis com atividade fitoestrogênica





# Daidzeina e Doenças Cardiovasculares



**Figure 1.** Urinary equol (*solid bars*), *O*-desmethylangolensin (*hatched bars*), and daidzein excretion (*open bars*) in 22 subjects after high-isoflavone dietary treatment period.



# Daidzeina e Doenças Cardiovasculares

Effect of soy nuts and equol status on blood pressure, lipids and inflammation in postmenopausal women stratified by metabolic syndrome status<sup>☆</sup>

Subroto Acharjee<sup>a,1</sup>, Jin-Rong Zhou<sup>b</sup>, Tarek K. Elajami<sup>a</sup>, Francine K. Welty<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Division of Cardiology, Beth Israel Deaconess Medical Center, 330 Brookline Ave, Boston, MA

<sup>b</sup> Nutrition/Metabolism Laboratory, Beth Israel Deaconess Medical Center, 330 Brookline Ave, Boston, MA

**Table 4 – Pre- (control) and post- (soy) dietary intervention results in women with and without metabolic syndrome.**

Variable (unit)	No Metabolic Syndrome (n = 49)				Metabolic Syndrome (n = 11)				P at baseline <sup>c</sup>
	Control	Soy	Change (%)	P value <sup>a</sup>	Control	Soy	Change (%)	P value <sup>b</sup>	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.6 ± 3.8	24.7 ± 3.8	None	0.14	31.8 ± 4.6	31.4 ± 4.9	1.3↓	0.09	<0.001
SBP (mmHg)	120.0 ± 15.0	112.9 ± 14.8	5.9↓	<0.001	136.6 ± 24.1	127.4 ± 17.3	6.7↓	0.10	0.005
DBP (mmHg)	71.2 ± 10.8	68.8 ± 9.8	3.4↓	0.008	79.3 ± 8.6	75.0 ± 8.0	5.4↓	0.03	0.02
Exercise (min/wk)	167.5 ± 145.7	160.6 ± 137.6	4.1↓	0.39	121.3 ± 77.2	110.0 ± 87.0	9.3↓	0.51	0.28
Glucose (mg/dl)	97.7 ± 10.7	96.5 ± 9.7	1.2↓	0.26	100.1 ± 7.7	98.0 ± 8.5	2.1↓	0.35	0.48
Total-C (mg/dl)	222.3 ± 40.2	222.33 ± 36.4	None	0.96	240.4 ± 59.5	223.9 ± 48.8	6.9↓	0.09	0.20
LDL-C (mg/dl)	138.7 ± 32.4	139.6 ± 31.8	0.6↑	0.63	148.6 ± 56.1	140.3 ± 44.3	5.6↓	0.34	0.39
HDL-C (mg/dl)	59.3 ± 13.4	60.7 ± 12.1	2.3↑	0.12	45.6 ± 8.7	45.0 ± 9.1	1.3↓	0.56	0.001
TG (mg/dl)	91.2 ± 76.4	88.9 ± 65.7	2.5↓	0.59	192.3 ± 109.8	158.1 ± 74.5	17.8↓	0.04	<0.001
TG/HDL-C	1.5 ± 2.2	1.4 ± 1.4	6.7↓	0.22	4.2 ± 4.4	3.5 ± 2.5	16.7↓	0.06	<0.001
sICAM-1 (ng/ml)	276.6 ± 57.4	280.5 ± 55.3	1.4↑	0.40	322.1 ± 57.0	305.5 ± 45.9	5.2↓	0.04	0.02
sVCAM-1 (ng/ml)	600.0 ± 125.8	579.4 ± 107.6	3.4↓	0.06	568.4 ± 83.2	541.2 ± 77.6	4.8↓	0.08	0.43
CRP (mg/dl)	0.10 ± 0.21	0.07 ± 0.09	30.0↓	0.01	0.17 ± 0.80	0.15 ± 0.72	11.8↓	0.04	0.22

Values given as mean ± SD. BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; Total-C, total cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; TG, triglycerides; sVCAM-1, vascular cell adhesion molecule-1; sICAM-1, soluble intercellular adhesion molecule-1; CRP, C-reactive protein; ↓, percent decrease; and ↑, percent increase on soy nuts versus control.

<sup>a</sup> Post-dietary intervention values in women without metabolic syndrome on the soy diet compared to the control diet.

<sup>b</sup> Post-dietary intervention values in women with metabolic syndrome on the soy diet compared to the control diet.

<sup>c</sup> Baseline values in women with metabolic syndrome compared to women without metabolic syndrome.

# Daidzeina e Doenças Cardiovasculares

**Table 5 – Pre- (control) and post- (soy) dietary intervention levels in women with metabolic syndrome stratified by equol-production.**

Variable (unit)	Equol producers (n = 7)				Equol non-producers (n = 4)				P at baseline <sup>c</sup>
	Control	Soy	Change (%)	P value <sup>a</sup>	Control	Soy	Change (%)	P value <sup>b</sup>	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31.4 ± 5.4	30.9 ± 5.7	1.6↓	0.10	32.5 ± 3.4	32.3 ± 3.8	0.6↑	0.65	0.73
SBP (mmHg)	133.2 ± 27.7	123.2 ± 20.1	7.5↓	0.22	142.5 ± 17.9	134.6 ± 8.9	5.5↓	0.30	0.57
DBP (mmHg)	79.1 ± 9.9	73.0 ± 8.7	7.7↓	0.02	79.6 ± 6.8	78.6 ± 6.2	1.2↓	0.66	0.94
Exercise (min/wk)	80.0 ± 56.7	80.2 ± 45.3	0.2↑	0.99	173.0 ± 59	147.2 ± 122.2	14.9↓	0.51	0.02
Glucose (mg/dl)	101.7 ± 9.2	101.7 ± 6.7	None	1.00	97.3 ± 3.2	91.5 ± 8.1	6.0↓	0.11	0.38
Total-C (mg/dl)	237.1 ± 71.4	228.0 ± 56.9	3.8↓	0.25	246.0 ± 39.7	216.3 ± 35.6	12.1↓	0.26	0.81
LDL-C (mg/dl)	140.6 ± 68.1	141.2 ± 54.0	0.4↑	0.93	162.9 ± 32.3	138.7 ± 25.6	14.8↓	0.27	0.51
HDL-C (mg/dl)	44.2 ± 10.8	45.0 ± 11.6	1.8↑	0.60	48.2 ± 3.3	44.9 ± 2.7	6.8↓	0.11	0.53
TG (mg/dl)	199.5 ± 137.0	153.8 ± 88.3	22.9↓	0.02	180.7 ± 17.3	166.3 ± 53.9	8.0↓	0.66	0.29
TG/HDL-C	4.5 ± 5.4	3.4 ± 3.2	24.4↓	0.01	3.8 ± 0.5	3.7 ± 1.1	2.6↓	0.97	0.68
sICAM-1 (ng/ml)	341.3 ± 51.7	316.3 ± 46.4	7.3↓	0.03	288.5 ± 55.5	286.7 ± 44.3	0.3↓	0.86	0.15
sVCAM-1 (ng/ml)	567.8 ± 95.4	542.8 ± 89.2	4.4↓	0.19	569.2 ± 69.6	538.3 ± 64.3	5.4↓	0.32	0.98
CRP (mg/dl)	0.14 ± 1.00	0.11 ± 0.92	21.4↓	0.01	0.34 ± 0.24	0.36 ± 0.20	5.6↑	0.59	0.47

Values given as mean ± SD. BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; Total-C, total cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; TG, triglycerides; sVCAM-1, vascular cell adhesion molecule-1; sICAM-1, soluble intercellular adhesion molecule-1; CRP, C-reactive protein; ↓, percent decrease; and ↑, percent increase on soy nuts versus control.

<sup>a</sup> Post-dietary intervention values in equol-producing women on the soy diet compared to the control diet.

<sup>b</sup> Post-dietary intervention values in non-equol-producing women on the soy diet compared to the control diet.

<sup>c</sup> Baseline values in women with metabolic syndrome stratified by equol production status.

# RESUMO

- No começo do século 20 identificou-se a associação do colesterol com a aterosclerose. Na década de 50, foi estabelecida a relação entre os AG saturados, dislipidemia e doenças cardiovasculares e o efeito benéficos dos AG poli-insaturados n-3 na redução dos lipídios plasmáticos.
- Lipoproteínas são compostas por apolipoproteínas e lipídios responsáveis pelo transporte de lipídios no sangue .
  - ✓ Quilomícrons são secretados pelo intestino e transportam os lipídios da dieta;
  - ✓ VLDL são lipoproteínas liberadas pelo fígado, ricas em triglicerídios
  - ✓ LDL são derivadas das VLDL e são ricas em colesterol;
  - ✓ HDL são formadas na circulação pela captação de colesterol dos tecidos, que será transportado ao fígado.
- Desenvolvimento da Aterosclerose
  - ✓ As placas de aterosclerose iniciam-se pela infiltração de LDL no espaço subendotelial e atração de monócitos que ao fagocitarem essas partículas se convertem em células espumosas, originando as estrias gordurosas.
  - ✓ Com o passar do tempo acumulam-se células espumosas e há migração de células da musculatura lisa para a lesão aterosclerótica, formando a capa fibrosa.
  - ✓ Em estágios avançados da doença e em condições pró-inflamatórias, a capa fibrosa rompe-se, expondo o núcleo da lesão e causando a formação do trombo.
- O excesso de AG saturados na dieta é um fator de risco para as doenças cardiovasculares:
  - ✓ Estimulam vias de sinalização pró-inflamatórias de várias formas, entre elas a ativação de Toll-like receptor 4;
- AG polinsaturados n-3 previnem doenças cardiovasculares através de diferentes mecanismos:
  - ✓ São substrato para a síntese de mensageiros lipídicos anti-inflamatórios;
  - ✓ Afetam a composição dos lipídios de membrana influenciando a formação de *lipid rafts*;
  - ✓ Previnem a hipertensão arterial;
  - ✓ Ativam o fator de transcrição PPAR $\alpha$ , que estimula a expressão de genes envolvidos na oxidação de AG e inibe a lipogênese.
- O efeito de nutrientes e compostos fitoquímicos da dieta nas doenças cardiovasculares depende amplamente de fatores genéticos e da microbiota intestinal.